

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
DOSAGE DES ALCALOÏDES

par l'acide silicotungstique

Application aux Sirops de codéine et de morphine

THÈSE

POUR

L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(Mention Pharmacie)

Présentée et soutenue le 15 Novembre 1927

PAR

ZDENĚK REKTORÍK

Magister en Pharmacie de l'Université de Charles IV, de Praha

Né le 22 Mai 1903, à JOSEFOV (Tchécoslovaquie)

Examineurs de la thèse	{	MM. GRÉLOT.	Président.
		PASTUREAU	Juges.
		GILLOT	

NANCY
IMPRIMERIE LORRAINE, RIGOT & C^{ie}

1927

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
DOSAGE DES ALCALOÏDES
par l'acide silicotungstique

Application aux Sirops de codéine et de morphine

THÈSE

POUR

L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(Mention Pharmacie)

Présentée et soutenue le 15 Novembre 1927

PAR

ZDENĚK REKTORÍK

Magister en Pharmacie de l'Université de Charles IV, de Praha

Né le 22 Mai 1903, à JOSEFOV (Tchécoslovaquie)

Examineurs de la thèse { MM. GRÉLOT. *Président.*
PASTUREAU } *Juges.*
GILLOT. }

NANCY
IMPRIMERIE LORRAINE, RIGOT & C^{ie}

1927

PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyen : M. BRUNTZ, *, **, I O, O **, *, *.
 Assesseur : M. PASTUREAU, *, I O.

Professeurs :

MM.

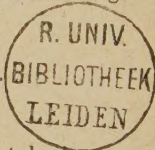
FAVREL, *, I O	Chimie organique.
GRÉLOT, *, I O, O	Pharmacie galénique.
BRUNTZ, *, **, I O, O **, *, *	Matière médicale.
DOURIS, I O, O, *	Toxicologie.
PASTUREAU, *, I O	Pharmacie chimique.
SEYOT, *, **, I O, O	Histoire naturelle.
LASSEUR, I O, O	Microbiologie.

Agrégé libre :

GIRARDET, I O	Chimie et Toxicologie.
---------------	------------------------

Chargés de cours :

FAVREL, *, I O	Chimie minérale et Minéralogie.
GRÉLOT, *, I O, O	Hydrologie.
BRUNTZ, *, **, I O, O **, *, *	Zoologie.
DOURIS, I O, O, *	Chimie biologique.
PILLOT, I O	Physique.
VERNIER, I O	Hygiène.
RENARD, I O	Législation et Déontologie.
GILLOT, I O, O	Pharmacotechnie.
CORDEBARD, O, O	Analyse chimique.



Chefs de travaux :

VERNIER, I O	Microbiologie et Parasitologie.
GILLOT, I O, O	Pharmacie.
CORDEBARD, O, O	Toxicologie, Chimie, Analyse chimique.
STEIMETZ	Micrographie.
PILLOT, I O, chargé de travaux	Physique.

Secrétariat :

BERTRAND I O	Secrétaire.
--------------	-------------

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer,

SVÝM RODIČŮM

A SVÉMU BRATRU

A MES PARENTS

ET A MON FRÈRE

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR GRÉLOT

Professeur de la Pharmacie galénique
Chevalier de la Légion d'honneur

AVANT-PROPOS

Au terme de mon séjour en France, c'est pour moi un très agréable devoir que de remercier du fond du cœur les maîtres qui ont soutenu mes efforts.

C'est à M. le professeur Grélot que j'adresserai tout d'abord l'hommage de ma profonde reconnaissance. Je lui dois le sujet de cette thèse de doctorat et c'est au laboratoire de Pharmacie galénique que furent entreprises toutes mes recherches.

Par les encouragements et les précieux conseils qu'il ne m'a pas ménagés, il fut pour moi le guide sûr sans lequel je n'aurais pu espérer mener à bien mon travail ; qu'il veuille bien agréer l'expression de ma respectueuse gratitude.

M. le doyen Bruntz me reçut à la Faculté de Pharmacie avec une particulière bienveillance et je l'en remercie bien vivement.

M. Pastureau, professeur de Pharmacie chimique, et M. Gillot, chargé de cours de Pharmacotechnie, ont bien voulu me faire le grand honneur de juger ce travail. Je les prie d'accepter l'assurance de mes sentiments très reconnaissants.

Merci également à M. Cordebard, chargé de cours d'Analyse chimique, qui m'a témoigné un intérêt dont je conserverai toujours le souvenir.

M. Mathieu, pharmacien, a droit à tous mes remerciements pour sa constante sollicitude qui simplifia grandement mon travail quotidien ; ce fut vraiment l'ami dont l'affection m'a particulièrement touché.

Mon amitié et ma reconnaissance vont aussi à M. Pierron, pharmacien, qui m'apporta une aide précieuse.

Que tous mes camarades de la Faculté soient enfin assurés que je n'oublierai pas l'amabilité de leur accueil, leur obligeance et la cordialité de nos relations ; qu'ils croient à ma sincère amitié.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES SILICOTUNGSTATES D'ALCALOÏDES ET DE L'ACIDE SILICOTUNGSTIQUE EN TANT QUE RÉACTIF DES ALCALOÏDES

CHAPITRE PREMIER

Recherches antérieures sur l'acide silicotungstique et sur son emploi comme réactif des alcaloïdes.

Avant d'étudier l'emploi de l'acide silicotungstique comme réactif des alcaloïdes, je rappellerai quelques généralités concernant les propriétés de cet acide et les recherches auxquelles il a donné lieu.

C'est MARIGNAC qui, en 1863, découvrit ce corps, l'isola et détermina la formule générale de ses combinaisons. Quelques années plus tard, DRESCHER (1887), puis WYROUBOFF (1896), continuant ces travaux, indiquaient des modes de préparation de l'acide silicotungstique.

Les recherches fondamentales de COPAUX (1908) permirent l'identification et la préparation des acides silicotungstique, tungstosilicique et silicodécitungstique.

ROSENHEIM et JAENICKE (1919) et surtout NORTH et BEAL (1924) précisèrent les propriétés physiques et chimiques de l'acide silicotungstique.

Aujourd'hui l'acide silicotungstique est un produit courant qui se trouve dans le commerce ; il est inutile de le préparer. Pour mes expériences, j'employais de l'acide fabriqué par la maison « Poulenc Frères ».

Pour expliquer certains phénomènes inhérents à la nature même de l'acide silicotungstique, je ne crois pas inutile de décrire ses propriétés. J'aurai recours, pour cela, aux travaux déjà signalés.

L'acide silicotungstique est un acide stable. Il décompose les chlorures, les nitrates et résiste à l'acide sulfurique bouillant et à l'acide perchlorique. Il réduit facilement les métaux : cuivre, fer, aluminium et zinc, en formant des composés de couleur bleue. Il forme des sels avec les métaux monovalents ou trivalents, mais non avec les métaux qui fournissent des oxydes de formule RO^3 . Il peut fixer quatre ou huit bases. Ses sels acides sont solubles dans l'éther, l'alcool et l'eau, les neutres sont moins solubles.

La propriété la plus intéressante est la faculté avec laquelle il forme des complexes très rarement solubles avec les bases organiques, c'est-à-dire avec les amines secondaires et tertiaires aliphatiques et aromatiques et avec les dérivés d'ammonium quaternaires. Il ne donne pas de sels insolubles avec les amines primaires. Les sels

des bases secondaires sont ordinairement solubles dans l'eau chaude, et, ceux obtenus avec les bases tertiaires, moins solubles.

L'acide silicotungstique utilisé par le Codex est une poudre blanche, cristalline, soluble dans l'eau, l'éther, l'alcool éthylique et dans les autres alcools, l'acétone, l'acétate d'éthyle et d'amyle. La proportion d'eau de cristallisation ne change pas au bout d'une année. Les solutions sont stables. L'acide silicotungstique solide n'est pas réduit au contact des métaux.

De nombreux auteurs ont tenté d'utiliser cet acide pour la recherche et la séparation des alcaloïdes.

Dès 1876, GODEFROY a constaté que l'acide silicotungstique fournit, avec ces corps, des sels presque insolubles. Il a déterminé sa sensibilité comme réactif précipitant dans des solutions de chlorhydrate d'atropine, de quinine et de cinchonine.

BERTRAND (1899) a ensuite étudié les propriétés des combinaisons de l'acide silicotungstique employé comme réactif d'un grand nombre d'alcaloïdes. Il donne la première place à l'acide seul ou à son sel de potassium et le préfère au chlorure de platine et au chlorure d'or, vu son poids moléculaire élevé. Il a constaté la facilité avec laquelle on peut régénérer les alcaloïdes en partant des précipités obtenus. Comme réactif il a employé une solution aqueuse renfermant 5 grammes d'acide pour 100 centimètres cubes d'eau. Le rapport de combinaison est d'une molécule d'alcaloïde pour quatre molécules d'acide silicotungstique. D'après l'auteur, les silicotungstates d'alcaloïdes sont insolubles dans les solutions acides quelle qu'en soit la concentration, et les résidus après

calcination sont constants. Il a préparé et déterminé les silicotungstates de pyridine, de morphine et de strychnine et divisé les alcaloïdes en deux groupes comprenant : 1° ceux dont la précipitation s'opère tout de suite à froid ; 2° ceux pour la précipitation desquels il faut l'intervention de la chaleur. La sensibilité de la réaction fut déterminée avec 18 alcaloïdes.

Il peut être intéressant de noter qu'il ne connaissait pas les travaux de GODEFROY (1876).

GUILLEMARD (1901), dans *Contribution à l'étude de l'acide silicotungstique comme réactif des alcaloïdes de l'urine*, l'employait pour la détermination de l'azote alcaloïdal.

En 1902, ECALLE employait l'acide silicotungstique pour le dosage de l'alcaloïde des préparations officinales renfermant de l'aconit. Il a trouvé que le rapport indiqué par BERTRAND (1899), à savoir une molécule d'aconitine pour quatre molécules d'acide silicotungstique, n'était pas exact. Il faut prendre, selon lui, pour base du calcul le rapport d'une pour trois et demie.

Sa méthode fut appliquée pour les solutions alcooliques, les poudres et les granules.

A la même époque, YVON (1902) a déterminé quantitativement les alcaloïdes dans l'écorce et le vin de quinquina. Il a indiqué d'une façon précise la technique de l'extraction et de la précipitation par l'acide silicotungstique.

BLANCHER (1903) a effectué les analyses des silicotungstates de strychnine et de brucine. Le rapport des silicotungstates correspond à la formule générale de BERTRAND (1899). Cette étude lui a permis d'affirmer que cet alcaloïde a un poids moléculaire différent de celui qu'indique la formule généralement admise.

En 1908, le Codex accepte comme méthode officielle de dosage de l'extrait d'aconit la méthode de précipitation de l'aconitine par l'acide silicotungstique.

BERTRAND et JAVILLIER (1909) ont été amenés à employer la propriété que possède l'acide silicotungstique de précipiter la nicotine afin d'éviter les erreurs dues à la méthode ordinaire de Schloesing : perte de nicotine par volatilisation, incertitude du virage au moment du titrage alcalimétrique, influence perturbatrice de certaines substances étrangères dissoutes par l'éther. Ces auteurs employaient l'acide silicotungstique et le silicotungstate de potassium. Le mode opératoire comprend : 1^o l'extraction de l'alcaloïde ; 2^o sa précipitation ; 3^o la décomposition du silicotungstate par la magnésie calcinée ; 4^o le dosage volumétrique par l'acide sulfurique en présence de l'alizarine sulfonée comme indicateur. Ils ajoutent qu'au dosage volumétrique on peut substituer un dosage pondéral en précipitant la nicotine distillée à l'état de silicotungstate, recueillant l'avant et calcinant le précipité.

En étudiant l'azote et le phosphore de la sécrétion urinaire, MAILLARD (1909) fait remarquer qu'il existe dans l'urine des substances basiques susceptibles de donner avec l'acide silicotungstique des combinaisons très peu solubles analogues aux combinaisons silicotungstiques obtenues avec les alcaloïdes.

En 1910, JAVILLIER (1910^a) étudie les meilleures conditions de précipitation des alcaloïdes suivants : conicine, spartéine et atropine. La spartéine est remarquable par sa grande sensibilité vis-à-vis de l'acide silicotungstique, surtout en présence d'un acide minéral.

Dans une deuxième étude (1910^b), il cherche le mode opératoire le plus convenable pour la précipitation de l'atropine et vérification de l'exactitude du coefficient théorique pour le calcul de proportion d'atropine. Mais en comparant les résultats obtenus avec l'extrait de Belladone par sa méthode et ceux qui découlent de la méthode volumétrique, il ne les trouve pas concordants.

RIBAUT (1910) a étudié les différents rapports de combinaison de l'aconitine avec l'acide silicotungstique signalés par BERTRAND (1899) et ECALLE (1902). Il conclut que : 1° la composition dépend autant de la proportion d'acide silicotungstique que d'acide nitrique ; 2° le silicotungstate d'aconitine est d'autant plus soluble qu'il se trouve en présence d'une quantité plus considérable d'acide silicotungstique ou d'acide azotique. Cette influence est plus forte avec ce dernier acide ; 3° la méthode donnée par le Codex est satisfaisante.

CHAPIN (1911) a traité par l'acide silicotungstique des solutions et des extraits de nicotine. Il calcule la teneur en nicotine de son silicotungstate séché à la température de 125°.

Dans le dosage des alcaloïdes du quinquina par formation de silicotungstate de quinine, JAVILLIER et GUÉRITHAULT (1911) ont fait remarquer la grande sensibilité de ces alcaloïdes vis-à-vis de l'acide silicotungstique. Le silicotungstate de quinine a été étudié par eux-mêmes et le coefficient théorique indiqué a été trouvé exact. On doit opérer en présence d'acide chlorhydrique. Les résultats vérifient l'exactitude des conclusions formulées par YVON (1902).

JAVILLIER (1912) a enfin étudié les silicotungstates d'antipyrine et pyramidon.

JENSEN (1913) passe en revue les différents usages de ce réactif, note qu'il est possible d'opérer sans appareil spécial et qu'on peut doser de très petites quantités d'alcaloïdes ; on peut aussi apprécier la pureté des silicotungstates. La méthode préconisée par cet auteur est applicable avec succès à la détermination des mélanges isomériques très importants pour l'étude des alcaloïdes, des Solanacées et autres. Il a étudié les silicotungstates de colchicine, de cinchonine, d'aconitine (et de benzacotine), d'émetine, de pilocarpine et pilocarpidine.

SPALLINO (1913) a soumis au contrôle expérimental les résultats de CHAPIN (1911) et trouvé qu'il n'est possible de bien calculer la quantité de nicotine que dans le résidu calciné. La dessiccation à la température de 125° ne suffit pas.

Dans le travail de RASMUSSEN (1914), qui est une critique des méthodes de dosage de la nicotine, on trouve aussi la méthode à l'acide silicotungstique.

FERENCZ et DAVID (1914) ont cherché un nouveau procédé permettant de réduire le temps nécessaire au dosage par l'acide silicotungstique et de tourner les difficultés de cette méthode. Une grande expérience, d'après eux, est surtout nécessaire pour l'appliquer. Ils ont choisi l'acide silicotungstique à cause de son grand poids moléculaire et transforment les alcaloïdes à l'état de silicotungstates en milieu acidulé. Ils régénèrent les alcaloïdes de ces mêmes silicotungstates par addition d'une quantité suffisante d'alcali.

Les alcaloïdes sont dissous dans un solvant convenable. Ils emploient la lessive de soude de préférence à la

magnésie et à la chaux, parce qu'avec ces dernières il est impossible d'enlever entièrement la couche d'éther, d'où erreur en moins. L'alcaloïde régénéré est transformé par un excès connu d'acide chlorhydrique. Ils ont appliqué cette méthode à l'extrait de Belladone.

DUTOIT et MEYER-LÉVY (1916) ont dosé un certain nombre d'alcaloïdes par une méthode physico-chimique basée sur la mesure de la conductibilité électrique d'une solution d'acide silicotungstique N/2 ou N/20 d'une part, d'une solution de chlorhydrate, nitrate, sulfate d'alcaloïde N/100 ou N/1.000, d'autre part, et sur la même mesure du mélange de ces deux solutions après précipitation.

RASMUSSEN (1917) a élaboré une méthode de dosage de l'atropine dans les feuilles ou l'extrait de Belladone.

Dans *Application de l'acide silicotungstique à la détermination quantitative des alcaloïdes*, TAIGNER (1919) montre que cette méthode est également exacte pour le dosage de petites quantités d'alcaloïdes. Il a effectué les analyses d'atropine dans l'extrait de Belladone, de Strychnine et dans les semences de Strychnos ; de cocaïne dans les feuilles de coca. Il n'attache pas d'importance à la concentration de l'acide et dit qu'il a obtenu les mêmes résultats en travaillant avec un acide dont la concentration varie de 60 % à 5 %.

On emploie dans la généralité des cas de l'acide silicotungstique de concentration plus élevée, tandis que HEIDUSCHKA et WOLF (1920) se servent exclusivement d'une solution N/100 d'acide silicotungstique d'un titre déterminé par déshydratation de l'acide ou précipitation de l'alcaloïde. Ils prennent une certaine quantité de l'al-

caloïde en solution centinormale, ils y ajoutent de l'acide silicotungstique en présence d'acide chlorhydrique. Ils ont apporté certains perfectionnements aux modes de précipitation de la quinine, cinchonine, narcotine, papaverine, conine, caféine, spartéine, morphine, codéine, thébaïne, atropine, strychnine, brucine, colchicine, aconitine et vératrine. Dans certaines conditions on peut, d'après ces auteurs, opérer volumétriquement. Voici leur méthode : à la solution d'alcaloïde on ajoute un excès d'acide silicotungstique, qui est dosé en retour par la lessive de soude en présence de méthylorange comme indicateur. Ce mode opératoire n'est pas pratique pour les alcaloïdes qui sont attaqués par le chlorure de sodium ainsi qu'en présence d'amidon. A la fin de leur travail ils donnent un tableau de la sensibilité de ce réactif en solution aqueuse, en présence de la solution de chlorure de sodium à 1 % et d'acide chlorhydrique à 1 %.

LIOTA (1921), pour doser la nicotine dans le tabac, fait agir le chlore gazeux sur les feuilles jusqu'à décoloration complète. Puis il précipite la nicotine par l'acide silicotungstique et calcule la proportion de nicotine d'après le poids de résidu calciné.

Le mode opératoire de dosage de la caféine dans les noix de kola et dans le thé, par l'acide silicotungstique, a été préconisé par AZADIAN (1922). Il évapore 10 grammes d'extrait fluide de kola jusqu'à consistance sirupeuse ; il le dissout dans l'eau et complète le volume à 50 centimètres cubes avec de l'eau. Il ajoute de l'acétate de plomb et porte à ébullition. L'excès d'acétate de plomb est précipité ensuite par l'hydrogène sulfuré. Le filtrat évaporé à

100 centimètres cubes est acidulé par l'acide chlorhydrique. La caféine est précipitée par l'acide silicotungstique; le précipité est filtré et calciné.

La méthode du Codex pour le dosage des alcaloïdes dans l'extrait d'aconit a été perfectionnée par ASTRUC, CANALS, BORDIER (1922). Le coefficient trouvé par eux est le même que celui du Codex.

Les travaux de BORDIER (1922) renferment quelques renseignements sur le mode d'extraction de l'aconitine. Cet auteur recommande en particulier de filtrer au moins deux fois sur le même filtre le liquide contenant le précipité du silicotungstate d'aconitine.

NORTH et BEAL (1924) ont fait la standardisation de l'acide silicotungstique. Ils ont choisi comme indicateur le vert malachite et ils ont dosé par cette méthode les alcaloïdes dans l'écorce de quinquina, l'extrait fluide de quinquina, dans les semences de Strychnos, dans la Belladone, dans la Stramoine et l'Hydrastis.

MACH et SINDLINGER (1924) ont trouvé le procédé de dosage de la pyridine en présence de nicotine. Ils ont distillé la pyridine et la nicotine en solution dans l'acide acétique. Pour précipiter la pyridine ils ont fait une deuxième distillation dans une solution alcaline. Etant donné la solubilité du produit, on doit faire entrer le facteur de correction, car on pèse seulement après calcination, alors que le silicotungstate de pyridine se désagrège déjà à la température de 120°. Pour la détermination approximative, on peut soit dissoudre le silicotungstate de pyridine dans l'acide chlorhydrique à 0,5 %, soit opérer en milieu chlorhydrique de même concentration, au cas où sa précipitation est empêchée.

En essayant la préparation par percolation de quelques extraits et teintures, M^{lle} BARELL (1925) employait, pour le dosage de l'aconitine dans la racine d'aconit, la méthode du Codex modifiée par ASTRUC, CANALS, BORDIER (1922), et, pour l'écorce de quinquina, celle modifiée par YVON (1902).

FIDEL et SAS (1925) dosent la morphine dans la teinture d'opium par l'acide silicotungstique N/2. L'alcaloïde est en solution N/835. Les courbes obtenues pour l'opium montrent qu'on assiste à la précipitation progressive des différents alcaloïdes. La narcotine et la codéine peuvent être dosées avec autant d'exactitude que la morphine. Les mélanges des deux ou même des trois alcaloïdes donnent les courbes avec deux ou trois points d'inflexion correspondant à des quantités déterminées. Les points d'inflexion pour la teinture d'opium donnent avec une exactitude satisfaisante les quantités de morphine et de narcotine que l'on peut admettre d'après les teneurs moyennes en morphine.

Dans la série des travaux traitant du dosage de l'aconitine, la publication de MÉTIN (1925) a paru en dernier lieu. Celui-ci emploie la méthode du Codex, il fait varier la technique opératoire, si le filtrat ne contient plus d'acide silicotungstique libre. Il emploie, au lieu du tournesol indiqué par le Codex, une solution de chlorhydrate de quinine qui constitue un indicateur très sensible de la présence d'un excès d'acide silicotungstique lorsqu'on travaille en milieu acide. Il recommande le lavage du précipité par l'eau distillée, car le silicotungstate d'aconitine est un peu dissocié en présence de l'acide nitrique.

HAZARD (1925) parle succinctement du silicotungstate de tropine et tropanol. En connaissant leurs différentes solubilités, il pose la question et la résout en partie en étudiant l'application pratique de cette propriété pour le dosage.

Récemment, QUILLAUME (1927) a publié une étude des silicotungstates de pilocarpine, pseudopelletiérine et de dosage de ces alcaloïdes. Il détermine le mode opératoire et le coefficient expérimental (peu différent du coefficient théorique) pour les deux alcaloïdes. Il conclut que cette méthode est convenable pour le dosage de ces alcaloïdes dans les conditions indiquées. Les combinaisons répondent à la formule générale de BERTRAND (1899) (1 p. 4), et il est possible par cette méthode de déterminer la pureté des sels.

CHAPITRE II

Méthodes de dosage des alcaloïdes par l'acide silicotungstique.

Pour le dosage des alcaloïdes par l'acide silicotungstique, il existe plusieurs méthodes : une méthode gravimétrique, une volumétrique, et deux modes de dosage intermédiaires entre les précédents ; l'un est basé sur le titrage en retour de l'acide silicotungstique en excès ; c'est la méthode de dosage en retour. L'autre, sur la faculté que possède le silicotungstate de régénérer les alcaloïdes.

a) MÉTHODE GRAVIMÉTRIQUE

Cette méthode est de beaucoup la plus employée. C'est à elle qu'ont eu recours pour leurs travaux les nombreux auteurs qui s'intéressaient à cette question.

GODEFROY (1876), en Allemagne, BERTRAND (1899), en France ont été les premiers à se servir de l'acide silicotungstique pour le dosage des alcaloïdes. Ce dosage a été élaboré par ECALLE (1902). Le principe n'en a pas été encore changé.

L'alcaloïde est dissous dans un certain volume d'eau. On acidifie le liquide par un acide convenable. On ajoute de l'acide silicotungstique dans la solution, on laisse déposer pendant un temps convenable, ensuite on recueille le précipité sur filtre et on lave ce filtre avec une liqueur déterminée, on le fait sécher à une certaine température et on le calcine. Quelques auteurs ne le calcinent pas et calculent la quantité de silicotungstate d'alcaloïde dans le précipité séché.

b) MÉTHODE DE DOSAGE EN RETOUR

Ce mode opératoire a été modifié de la manière suivante par HEIDUSCHKA et WOLF (1920) :

On ajoute à la solution d'alcaloïde du chlorure de sodium à 1 % et de l'acide silicotungstique de titre déterminé. Après dépôt, on recueille le précipité dans un creuset de Gooche et on le lave avec la solution de chlorure de sodium à 0,1 %, jusqu'à élimination de l'excès de l'acide silicotungstique. Le filtrat est titré par l'hydroxyde de sodium en présence de méthylorange comme indicateur.

Selon ces auteurs, des résultats exacts peuvent être obtenus d'après la méthode ci-dessus lorsque la présence d'une petite quantité de chlorure de sodium est sans influence sur la combinaison de l'alcaloïde avec l'acide silicotungstique. Cette méthode est satisfaisante par suite de la propriété qu'a le précipité de l'alcaloïde d'absorber les corps colorants et parce que le titrage direct par l'acide chlorhydrique est impossible. En présence d'albumine qui est précipitée par l'acide silicotungstique, cette méthode n'est pas applicable.

c) MÉTHODE DE FERENCZ ET DAVID (1914)

Ces auteurs ont préconisé le mode opératoire suivant pour l'atropine, la nicotine et la brucine :

Ces alcaloïdes sont transformés en chlorhydrates, puis dissous dans 100 centimètres cubes d'eau. La quantité de l'alcaloïde est d'environ 0 gr. 5. Dans un vase à précipitation on place 100 centimètres cubes de cette solution, puis 5 centimètres cubes d'acide silicotungstique en solution à 10 %. Les alcaloïdes sont précipités sous forme de silicotungstates soigneusement recueillis sur un filtre et lavés avec 10 centimètres cubes d'eau acidulée par l'acide chlorhydrique.

Le précipité encore humide est placé dans un flacon à large goulot dans lequel on ajoute 5 centimètres cubes d'eau, on agite. Puis on ajoute 10 centimètres cubes de lessive de soude à 20 % ; on agite encore pendant 5 à 10 minutes. On additionne le précipité, complètement décomposé, de 15 grammes de chlorure de sodium cristallisé, qui permet de rassembler en une seule masse le papier filtre dissocié dans le solvant.

Ayant décomposé l'alcaloïde de l'atropine et de la brucine, on verse 100 centimètres cubes d'éther (pour la nicotine, 50 centimètres cubes du mélange de l'éther de pétrole). L'alcaloïde se sépare après 10 minutes d'agitation. On laisse reposer la solution étherée jusqu'à clarification complète du liquide. La moitié du liquide clarifié est prélevée au moyen d'une pipette et mis dans une fiole d'Iéna. L'excès d'acide chlorhydrique ajouté est titré en retour par la lessive de soude N₁ 100 en présence d'iodéosine comme indicateur.

Cette méthode est basée sur la faculté de régénération très aisée des alcaloïdes précipités par l'acide silicotungstique, car ils sont décomposés à froid par les alcalis étendus. Le silicium et le tungstène passent dans la solution, l'alcaloïde est dégagé. Cette propriété a été découverte par BERTRAND et JAVILLIER (1909). Ces auteurs l'ont appliquée pour le dosage de la nicotine. Le silicotungstate de nicotine est décomposé dans une cornue avec de la magnésie. La nicotine est distillée et le distillat titré par l'acide sulfurique N/10 en présence de l'alizarine sulfonée comme indicateur.

d) MÉTHODE VOLUMÉTRIQUE DE NORTH ET BEAL (1924)

Le point délicat de cette méthode est le choix d'un indicateur révélant convenablement l'instant où tout l'alcaloïde en solution est fixé par l'acide silicotungstique. Les auteurs, se basant sur la propriété que possèdent les dérivés de l'acide silicotungstique d'être réduits sous forme d'oxydes inférieurs de couleur bleue, ont choisi de forts agents de réduction, par exemple le chlorure de titane ou de sulfate d'ammonium.

La solution de chlorure de titane n'est pas utilisable comme indicateur interne parce qu'il réduirait aussi les précipités. Comme indicateur externe, elle fournit des résultats acceptables, mais le terme de la réaction est marqué par une couleur bleue très faible. La conservation du réactif n'est pas sans difficultés.

Le sulfate d'ammonium ne peut pas être employé pour les solutions d'acides dans lesquelles se produit un précipité.

On a essayé si la teinte du bleu de tungstène n'était pas intensifiée par l'action des leucobases bleues ou vertes qui réduisent le bleu et le vert malachite. On a obtenu des résultats médiocres, mais l'altérabilité des leucobases par l'oxygène atmosphérique a gêné ces expériences.

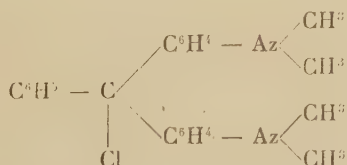
Le vert malachite (1) dissous dans l'acide chlorhydrique de concentration convenable prend, au lieu de la couleur bleu-vert, une teinte rouge ou brun-orangé. La teinte caractéristique peut être obtenue par l'addition d'une grande quantité d'eau ou bien par contact, sur une lame de porcelaine, de vert malachite avec une goutte d'un mélange de 200 acide chlorhydrique 0,6 N et d'une goutte d'acide silicotungstique.

Le vert malachite employé comme indicateur se prépare par dissolution de 2 grammes de vert malachite dans 300 centimètres cubes d'acide chlorhydrique 6 N.

Les auteurs donnent le mode opératoire à propos de la détermination du titre de l'acide silicotungstique.

J'indique les difficultés et les détails de cette technique dans le chapitre du dosage de la codéine et de la morphine par la méthode volumétrique.

(1) Le vert malachite utilisé est l'éther chlorhydrique du tétraméthyl-diamido-triphényl-carbinol.



Détermination du titre de la solution d'acide
silicotungstique.

Comme on peut le voir dans la partie expérimentale, il m'était impossible de me contenter d'acide silicotungstique à 5 % du Codex et, pour certaines expériences, j'ai dû employer d'une part l'acide silicotungstique N/100, dans la méthode gravimétrique, d'autre part l'acide N/200, dans la méthode volumétrique.

Voici les procédés pour la détermination du titre de la solution d'acide silicotungstique.

1° *Emploi d'un alcaloïde.* — a) HEIDUSCHKA et WOLF (1920), dans la méthode gravimétrique, opèrent comme suit : 50 centimètres cubes de la solution N/100 de quinine. (La quinine a été choisie à cause de la faible solubilité de son silicotungstate et sa grande sensibilité au réactif silicotungstique : 1 pour 1 million en présence d'acide chlorhydrique à 1 %-3 % ou de chlorure de sodium en solution à 1 %.) La précipitation doit se faire en présence d'acide chlorhydrique à 1 %-2 % si l'on veut obtenir du silicotungstate de quinine qui ne traverse pas le filtre. Dans ces conditions, la solubilité de ce silicotungstate diminue considérablement (20 fois). On y ajoute 10 centimètres cubes d'acide chlorhydrique à 10 %. Le précipité jeté sur filtre est séché et calciné dans un creuset de porcelaine. Le résidu est pesé après calcination.

b) NORTH et BEAL (1924), dans la méthode volumétrique, donnent le mode opératoire suivant : Le poids moléculaire de l'acide silicotungstique étant 3.000,6, on prépare une solution approximativement centinormale

par dissolution de 30 grammes d'acide silicotungstique dans l'eau distillée. On complète à 1.000 centimètres cubes. D'autre part, on dissout une quantité connue de cinchonine dans 200 centimètres cubes d'acide chlorhydrique 0,6N et on titre la solution au moyen de la solution précédente d'acide silicotungstique. Après dépôt du précipité, on prélève une goutte du liquide surnageant à l'aide d'un tube de verre de 3 millimètres de diamètre et on la dépose sur une plaque de porcelaine. Puis on y mélange une goutte d'indicateur prise à l'aide d'une anse de platine de 1,5 à 2 millimètres de diamètre. Dans le cas de présence de l'alcaloïde dans la solution, on obtient une teinte jaune foncé. S'il y a excès d'acide silicotungstique, la couleur est bleu-vert.

2° *Par titrage* de la solution d'acide silicotungstique par la lessive de soude en présence de méthylorange qui fournit le terme de la réaction après la neutralisation de quatre atomes d'hydrogène.

3° *Par évaporation* complète de quelques centimètres cubes de la solution d'acide silicotungstique, puis dessiccation à l'étuve et calcination du résidu qu'on pèse finalement.

J'ai utilisé pour contrôle ces deux derniers procédés. Le dernier m'a paru le plus exact.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDES PERSONNELLES SUR LES SILICOTUNGSTATES DE CODÉINE ET DE MORPHINE

GÉNÉRALITÉS

J'ai entrepris l'étude des silicotungstates de codéine et de morphine sur les indications de M. le professeur Grélot, parce qu'ils présentent un intérêt tout particulier pour la pratique pharmaceutique.

M. le professeur Grélot m'a conseillé de rechercher s'il était possible d'établir avec l'acide silicotungstique une méthode rapide, mais néanmoins précise de dosage de ces alcaloïdes dans les sirops. Les propriétés des silicotungstates permettent, en effet, de croire qu'une simple précipitation des alcaloïdes dans le milieu où l'on veut les doser doit donner des résultats exacts, à condition toutefois que l'on connaisse le rapport exact de combinaison entre l'acide silicotungstique et l'alcaloïde.

Il était donc utile de préciser si rien ne pouvait gêner cette précipitation, si une variation du milieu où elle s'effectue ne provoque pas une solubilité plus grande, si la concentration de l'alcaloïde et du réactif a quelque influence ; si les lavages du précipité n'occasionnent pas des pertes, si la durée de la précipitation n'augmente pas la sensibilité de la réaction, en un mot d'étudier toutes les circonstances pouvant avoir une influence quelconque sur l'exactitude des résultats pour arriver à une méthode simple et exacte de dosage de la codéine et de la morphine dans les préparations galéniques, et en particulier dans le sirop de codéine et le sirop de morphine.

Il y a donc deux questions fondamentales : 1° Le rapport de combinaison entre l'acide silicotungstique et l'alcaloïde reste-t-il toujours le même ? 2° Dans quelles conditions le silicotungstate d'alcaloïde est-il complètement (au moins pratiquement) insoluble ?

Dans la bibliographie traitant ces combinaisons, je n'ai pas trouvé de travail systématique qui tienne compte de toutes les influences pouvant agir sur la réaction.

Certains auteurs étudient en détail une question, mais laissent les autres de côté.

Pour établir le plan de mon travail, je signale ici quelles sont les questions déjà étudiées afin de me guider dans mes recherches particulières sur les silicotungstates de codéine et de morphine.

1° *Influence du milieu.* — D'après tous les auteurs, pour obtenir un précipité susceptible d'être recueilli par filtration, la précipitation des alcaloïdes par l'acide silicotungstique doit avoir lieu en présence d'un électrolyte. La

plupart des auteurs signalent seulement la concentration et la quantité de certains acides, sans dire ce qui les avait amenés à opérer dans ces conditions.

JAVILLIER (1910^a), par exemple, dit : « Il faut précipiter la base par une solution de silicotungstate de potassium ou d'acide silicotungstique à 10 % en milieu neutre, ou mieux, légèrement acide » (un demi-millième d'acide chlorhydrique ou sulfurique.) Dans la suite, il opère avec de l'acide chlorhydrique de concentration de 1 % à 2 %).

RIBAUT (1910) a publié un mémoire très détaillé. Il fait varier la concentration de l'acide silicotungstique (j'en parlerai plus loin) et de l'acide azotique de 1,15 % à 4,6 %, et il a constaté que cette variation a une grande influence sur la solubilité du silicotungstate d'aconitine. La solubilité augmente en même temps que la quantité d'acide azotique.

JAVILLIER-GUÉRITHAULT (1911) disent qu'ils ont fait une série d'expériences avec le silicotungstate de quinine en présence de différentes concentrations d'acide chlorhydrique 1 % à 4 %, et qu'ils n'ont constaté aucune influence sur le résultat.

JENSEN (1913) a constaté que la précipitation de la colchicine n'a pas lieu dans les solutions neutres ; l'acide acétique s'est montré trop peu ionisé pour produire des précipités capables d'être recueillis par filtration et, en présence d'acide sulfurique à 10 %, le précipité ne se rassemble pas bien. Il pense qu'il n'y a pas d'avantage à employer un autre acide que l'acide chlorhydrique, et ce dernier provoque le plus rapidement un précipité grenu.

2° *Influence d'acide silicotungstique.* — De l'influence de la quantité d'acide silicotungstique sur la formation du précipité, s'est occupé :

RIBAUT (1910), qui fait varier 0,3 % à 1 % la concentration de l'acide silicotungstique dans ses expériences avec l'aconitine, a remarqué que la quantité d'acide silicotungstique a une influence assez faible sur la solubilité du précipité silicotungstique d'aconitine, mais qu'elle agit sur le rapport de combinaison d'aconitine et d'acide silicotungstique. Il n'en est pas de même de la concentration en acide nitrique.

JAVILLIER-GUÉRITHAULT (1911) n'ont pas considéré l'influence de la quantité d'acide silicotungstique sur le rapport de combinaison de l'alcaloïde quinine avec l'acide silicotungstique.

JENSEN (1913), dans ses expériences avec la colchicine, a indiqué qu'il faut déterminer exactement l'excès d'acide silicotungstique et son rapport à l'acidité de la solution. Sans cette précaution, les précipités obtenus seraient de composition nettement différente.

3° *Influence du lavage.* — Celui-ci prend une importance considérable dans cette méthode. On doit choisir un liquide de lavage tel qu'il soit susceptible d'enlever l'excès d'acide silicotungstique sans attaquer le silicotungstate d'alcaloïde sur le filtre. Un liquide de lavage qui convient fort bien pour un silicotungstate, peut ne pas convenir pour un autre.

D'après TAIGNER (1919), le silicotungstate d'atropine, lavé par l'eau, passait à travers le filtre. Cet auteur a obtenu de bons résultats en remplaçant l'eau par l'acide chlorhydrique dilué 1/100.

A ce sujet, HEIDUSCHKA et WOLF (1920) donnent les tableaux comparatifs qu'ils ont établis après lavage des précipités de strychnine, de quinine et de cocaïne par l'acide chlorhydrique 1 % à 0,1 % et sans lavage.

4° *Action de la chaleur.* — JAVILLIER (1910^b) et TAIGNER (1919), l'un à propos de l'atropine, l'autre au sujet de la strychnine, mentionnaient la précipitation à chaud.

Les résultats obtenus sont du même ordre qu'en opérant à froid.

5° *Influence du temps de contact du précipité avec la liqueur.* — Il paraît être intéressant de savoir si on obtient un résultat identique par filtration immédiatement après dépôt du précipité ou après un temps plus ou moins long que la plupart des auteurs jugent nécessaire.

JENSEN (1913) signale que pour le silicotungstate de colchicine une à deux heures suffisent.

6° *Importance du rapport entre l'alcaloïde et le résidu calciné.* — Cette étude se rattache étroitement à toutes les conditions envisagées plus haut, lesquelles, exception faite pour le lavage et l'insolubilité du silicotungstate, peuvent agir sur le rapport de combinaison de l'acide silicotungstique avec l'alcaloïde.

BERTRAND (1899) pense que le silicotungstate d'aconitine se forme dans la proportion de quatre molécules d'acide pour une d'alcaloïde, le rapport différant de celui trouvé par Ecalle (1 pour 3 1/2). Plus tard, ces conditions de formation du silicotungstate d'aconitine ont été fixées par RIBAUT (1910).

HEIDUSCHKA et WOLF (1920) indiquent la façon de déterminer le rapport de combinaison. Ils préparent une solu-

tion centinormale. A une quantité connue ils ajoutent une quantité correspondante de solution d'acide silicotungstique. Le précipité est filtré en présence de 1 % d'acide chlorhydrique. Une partie du filtrat est additionnée d'une goutte d'alcaloïde et une autre partie d'acide silicotungstique. S'il n'y a précipitation, ni par l'alcaloïde, ni par l'acide, c'est que la combinaison s'était faite exactement dans le rapport supposé. Dans le cas contraire, il y a évidemment excès de l'un ou l'autre réactif. Ces auteurs établissent de cette manière le rapport de combinaison pour la quinine, la cinchonine, la spartéine et la nicotine (1 à 2) ; pour la caféine (1 à 3) ; pour la morphine, la codéine, la thébaïne, l'atropine, la cocaïne (1 à 4), avec cette remarque que la morphine se fixe dans le rapport de 1 à 2 en présence de chlorure de sodium en solution de 1 % à 3 %. Pour la strychnine, la brucine, la narcotine, la papaverine, la colchicine, l'aconitine et la vératrine, ils trouvent que le rapport n'est pas simple (1 à 4), mais qu'il dépend de la concentration de l'acide chlorhydrique ou de chlorure de sodium ajouté.

Je viens d'exposer les recherches qui m'ont permis d'orienter mon travail et je donne maintenant le plan que j'ai adopté dans l'étude des conditions qui influent sur la précipitation des silicotungstates de codéine et de morphine :

I. — Milieux :

1° L'eau ;

2° L'acide $\left\{ \begin{array}{l} \alpha) \text{ Acide minéral} \\ \beta) \text{ Acide organique (acide acétique).} \end{array} \right. \left\{ \begin{array}{l} \alpha \text{ Acide chlorhydrique;} \\ \beta \text{ Acide sulfurique;} \\ \gamma \text{ Acide nitrique;} \end{array} \right.$

3° En présence de chlorure de sodium cristallisé.

4° *a)* Alcool (1);

b) Alcool acidulé.

II. — Pour chacun de ces milieux, étude de :

1° Concentrations différentes des milieux pour une quantité constante d'alcaloïde.

2° *a)* Présence d'acide silicotungstique en excès;

b) Présence d'acide silicotungstique en quantité théorique.

3° Précipitation $\left\{ \begin{array}{l} a) \text{ A froid;} \\ b) \text{ A chaud.} \end{array} \right.$

4° Temps nécessaire pour que le précipité soit prêt à être recueilli sur filtre.

5° Lavage par $\left\{ \begin{array}{l} a) \text{ Acides minéraux } \left\{ \begin{array}{l} \alpha \text{ Acide chlorhydrique;} \\ \beta \text{ Acide sulfurique;} \\ \gamma \text{ Acide nitrique;} \end{array} \right. \\ b) \text{ Acide organique (acide acétique);} \\ c) \text{ Eau } \left\{ \begin{array}{l} \alpha \text{ Froide;} \\ \beta \text{ Chaude;} \end{array} \right. \\ d) \text{ Alcool (1).} \end{array} \right.$

III. — Composition du précipité; rapport entre le poids de l'alcaloïde et celui du résidu calciné.

IV. — Etude de la méthode volumétrique appliquée au dosage de la codéine et de la morphine.

V. — Application des résultats précédents à l'essai des sirops de codéine et de chlorhydrate de morphine du Codex.

Notes sur la technique opératoire.

J'ai toujours laissé déposer le précipité pendant le temps indiqué sans avoir recours à la centrifugation. J'ai utilisé les creusets de Gooche ou les filtres sans cendre, et la calcination a été faite dans un four à moufle. J'ai

(1) Les milieux *alcool* et *alcool acidulé* n'ont été étudiés que pour la morphine.

constaté que 2 h. 30 minutes de calcination suffisaient pour obtenir un poids constant.

La dénomination à froid s'entend de la température du laboratoire.

Les alcaloïdes, codéine, morphine cristallisée et son chlorhydrate venaient de la maison « Poulenc Frères ». Je les ai essayés d'après les méthodes du Codex et quelques autres méthodes.

Réactifs indicateurs. — Le Codex emploie, pour rechercher si le filtrat ne contient plus d'acide silicotungstique libre, le tournesol qui n'indique que la présence d'un acide. JAVILLIER (1910^b) employait le même alcaloïde que celui qu'il précipitait. MÉTIN (1925) s'est servi de quinine à cause de sa grande sensibilité. J'ai employé tantôt des résidus, des alcaloïdes avec lesquels je travaillais, tantôt la quinine.

L'eau utilisée dans toutes mes expériences a toujours été l'eau distillée.

Recherches antérieures sur les silicotungstates de codéine et de morphine.

SILICOTUNGSTATE DE CODÉINE

BERTRAND (1899) a rangé la codéine dans « le premier groupe », c'est-à-dire parmi les alcaloïdes dont « les deux hydrates sont également perceptibles » (sans chauffage et refroidissement). Il en a déterminé la sensibilité en solution chlorhydrique de 1 pour 40.000.

Sa formule de combinaison d'après HEIDUSCHKA et WOLF (1920), correspond au rapport général de BERTRAND (1899) 1 à 4 et indique la formule suivante :



La dilution, où on peut encore percevoir un louche, est :

Dans la solution aqueuse.	1 : 35.000
En présence de 1 % chlorure de sodium. .	1 : 16.000
En présence de 1 % acide chlorhydrique .	1 : 12 000

NORTH et BEAL (1924) ont noté que le silicotungstate de codéine est de couleur chamois ; légèrement soluble dans l'alcool et les acides étendus.

Son analyse : calculé pour $2\text{H}^2\text{O} \cdot \text{SiO}^2 \cdot 12\text{WO}^3 \cdot 4\text{C}^{18}\text{H}^{21}\text{NO}^3$ (n. m. 4077,3) $\text{SiO}^2 \cdot 12\text{WO}^3$ 69,74 % ; $\text{C}^{18}\text{H}^{21}\text{NO}^3 + \text{H}^2\text{O}$ 30,26 %. Prouvé : $\text{SiO}^2 \cdot 12\text{WO}^3$, 69,51 %, 69,65 % ; $\text{C}^{18}\text{H}^{21}\text{NO}^3 + \text{H}^2\text{O}$ 30,49 %, 30,35 %.

Suivant ces indications, j'ai calculé le coefficient de combinaison de la codéine avec l'acide silicotungstique d'après le rapport 1 pour 4, en adoptant la formule du Codex : $\text{C}^{18}\text{H}^{21}\text{NO}^3 + \text{H}^2\text{O} = 317$.

4 molécules de codéine $= 4 \times 317 = 1268$.

J'ai trouvé le coefficient $\frac{1268}{2844} = 0,44585$ très satisfaisant, comme le montrent les résultats obtenus.

SILICOTUNGSTATE DE MORPHINE

Comme la codéine, la morphine est rangée par BERTRAND (1899) dans « le premier groupe » avec une sensibilité en solution chlorhydrique de 1 : 16.000. Il a signalé la possibilité d'obtenir, avec le silicotungstate de morphine, une réaction colorée de la morphine avec le réactif de Fröhde. D'après l'auteur, sa composition est la suivante :



produit amorphe de couleur saumonée. Il retient 2 molécules de l'eau d'hydratation à 120°.

	TROUVÉ	CALCULÉ
Eau désagrégée + 120°	2,00	3,01
Azote (méthode Dumas).	1,32	1,33
WO ³ + SiO ²	67,90	68,00

HEIDUSCHKA et WOLF (1920) lui attribuent la formule : SiO² . 12WO³ . 2H²O . 4C¹⁷H¹⁹NO³ + × H²O et signalent que la morphine en présence de 1 % à 3 % de chlorure de sodium a besoin d'une quantité double d'acide silicotungstique. Cela correspond au rapport 1 pour 2. La sensibilité d'après les auteurs :

Dans la solution aqueuse.	1 : 12 000
De la solution 1 % de chlorure de sodium	1 : 6.500
De l'acide chlorhydrique 1 %.	1 : 5.000

Le précipité est de couleur chamois. Il est légèrement soluble dans l'alcool et les acides dilués.

Composition : calculé pour 2H²O . SiO² . 12WO² . 4C¹⁷H¹⁹NO³ (p. m. 40216). SiO² . 12WO³ 70,73 % ; C¹⁷H¹⁹NO³ + H²O 29,27 % N 1,37 %. Prouvé : SiO² . 12WO³ 70,39 % ; 70,65 % ; C¹⁷H¹⁹NO³ + H²O 29,61 % ; 29,44 % ; N 1,44 %. (NORTH et BÉAL, 1924).

Le coefficient de silicotungstate de morphine calculé pour le rapport 1 pour 4 d'après la formule du Codex : C¹⁷H¹⁹NO³ + H²O = 303.

Coefficient = $\frac{1212}{2844} = 0,42616$ pour la *morphine cristallisée*.

Pour *chlorhydrate de morphine*, d'après la formule du Codex : $C^{17}H^{19}NO^3 \cdot HCl + 3H^2O = 377,5$.

$$\text{Coefficient} = \frac{1502}{2844} = 0,528123.$$

Je n'ai pas trouvé le rapport 1 pour 2.

CHAPITRE PREMIER

Recherches personnelles sur le silicotungstate de codéine.

Conditions favorables à la précipitation de la codéine par l'acide silicotungstique.

MÉTHODE GRAVIMÉTRIQUE

PRÉCIPITATION A FROID DU SILICOTUNGSTATE DE CODÉINE

1° *En présence de chlorure de sodium cristallisé.*

A) *Influence du chlorure de sodium cristallisé.* — Le chlorure de sodium cristallisé exerce une influence particulière sur la précipitation du silicotungstate de codéine. En présence de celui-ci le précipité ne traverse pas le filtre. Voici les essais que j'ai effectués :

Pour 20 centimètres cubes de solution alcoolique (1) à 3° (contenant 0 gr. 0494 de codéine) j'employais des quantités croissantes de chlorure de sodium. La quantité d'acide silico-

(1) J'ai employé la solution alcoolique à 3°, car la solubilité de la codéine augmente avec la proportion d'alcool. De plus, le milieu réalisé correspond à celui sur lequel on opère lors du dosage du sirop de codéine.

tungstique théorique employée était de 3 cc. 896 de la solution N/100, correspondant pratiquement à 4 centimètres cubes.

Quantité de chlorure de sodium	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Résidu après calcination	Correspon- dance en codéine	Pourcentage
grammes	heures			
0,05	36	0,1098	0,04895	99,10
	* (48)	0,1099	0,04900	99,00)
0,1	9	0,1104	0,04922	99,64
	(24)	0,1095	0,04882	98,83)
0,5	5	0,1091	0,04864	98,46
	(24)	0,1105	0,04927	99,73)
1	4	0,1104	0,04922	99,64
	(24)	0,1093	0,04873	98,65)
2	3	0,1097	0,04891	99,01
	(24)	0,1099	0,04900	99,19)
5	3	0,1101	0,04909	99,37
	(24)	0,1097	0,04891	99,01)

(*) Tous les résultats entre parenthèses figurant dans mes tableaux ont été obtenus après un temps supérieur à celui nécessaire pour le dépôt du précipité.

Ces expériences m'ont permis de constater que le temps nécessaire pour que le précipité soit en état d'être recueilli sur filtre varie avec les quantités de chlorure de sodium employé. C'est en employant 2 grammes de chlorure de sodium que le précipité se dépose dans le temps le plus court. Cette quantité est la plus favorable à la bonne marche de la réaction, car il est ultérieurement nécessaire d'éliminer le chlorure de sodium du précipité. Théoriquement ce corps est volatil ou devrait se volatiliser lors de la calcination au moufle, mais je n'ai jamais pu arriver

par ce procédé à le faire entièrement disparaître. Etant donné l'influence d'une faible quantité sur les résultats du dosage (0 gr. 01 d'erreur dans la pesée correspondant à une erreur 10 % environ), j'ai préféré l'éliminer par lavage. Il vaut mieux ne pas prolonger ce lavage qui risque d'entraîner un peu de silicotungstate de codéine, en raison de sa très légère solubilité.

b) *Influence de la quantité d'acide silicotungstique.* — Lorsqu'on opère avec la quantité d'acide silicotungstique théoriquement nécessaire pour éliminer complètement l'alcaloïde traité, on obtient des résultats identiques à ceux que donne l'emploi d'un grand excès de ce même acide, comme le montrent les résultats consignés ci-après :

La quantité théorique d'acide silicotungstique nécessaire, soit 4 centimètres cubes, a été portée à 8 centimètres cubes. 20 centimètres cubes du liquide contiennent 0 gr. 0494 de codéine.

Quantité de chlorure de sodium	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Résidu après calcination	Correspon- dance en codéine	Pourcentage
grammes	heures			
0,05	36 (48)	0,1094 0,1098	0,04878 0,04895	98,73 99,10)
1	4 (24)	0,1097 0,1096	0,04891 0,04887	99,01 98,91)
5	3 (24)	0,1093 0,1100	0,04873 0,04904	98,65 99,27)

c) *Influence de la concentration de la solution de codéine.*
— Je cherchais également si la quantité croissante de

dissolvant employé pour une même quantité d'alcaloïde n'influaient pas sur la précipitation quantitative du silicotungstate et j'ai remarqué, comme l'indiquent les essais suivants, que plus on dilue la solution, plus les résultats sont faibles.

Quantité de codéine employée : 0 gr. 05029 dissoute dans l'eau alcoolisée à 3°. Quantité d'acide silicotungstique théorique, pratiquement 4 centimètres cubes de la solution N/100.

Volume du liquide où la précipitation était faite	Quantité de chlorure de sodium	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
cc	grammes	heures			
30	5	3	0,1121	0,04998	99,33
		(24	0,1119	0,04989	99,21)
40	5	5	0,1076	0,04796	95,36
		(24	0,1078	0,04806	95,57)
50	5	12	0,1060	0,04726	93,94
	10	6	0,1065	0,04748	94,42
		(24	0,1063	0,04739	94,46)
100	5	18	0,1009	0,04499	89,46
		(24	0,1015	0,04525	89,95)
	10	12	0,1010	0,04503	89,51
250	5	96	0,0849	0,03785	75,21
	10	48	0,0845	0,03767	74,92
	20	30	0,0846	0,03772	75,00

Pour ces dosages en solutions diluées, l'accroissement de la quantité de chlorure de sodium n'améliorait pas les résultats.

Voici les résultats obtenus en faisant réagir un excès de solution d'acide silicotungstique :

Comme précédemment, la quantité théorique d'acide silicotungstique, 4 centimètres cubes, était portée à 8 centimètres cubes. La quantité de codéine dissoute : 0 gr. 05029.

Volume du liquide où la précipitation était faite	Quantité de chlorure de sodium	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
cc	grammes	heures			
50	10	6 (24)	0,1064 0,1063	0,04744 0,04757	94,33 94,60)
100	10	12 (24)	0,1011 0,1008	0,04508 0,04494	89,63 89,37)
250	10	48	0,0843	0,03759	74,74

d) *Lavage du précipité sur filtre.* — Jusqu'à présent j'effectuais les lavages de précipité sur filtre avec l'eau froide. J'ai essayé en outre l'emploi, pour ce même lavage, des acides sulfurique, nitrique, acétique, de concentration N, N/10 et N/100. Je n'ai pas utilisé l'acide chlorhydrique, car j'ai effectué la précipitation en présence de chlorure de sodium que, ultérieurement, j'essayai d'éliminer par lavage, pour éviter les erreurs possibles déjà signalées. Ceci me permettait de constater l'élimination complète de chlorure de sodium par nitrate d'argent, ce qui ne m'aurait pas été possible en présence d'acide chlorhydrique.

Précipitation effectuée en solution alcoolique à 3°, sur 20 centimètres cubes contenant 0 gr. 05031 de codéine. Quantité d'acide silicotungstique : 6 centimètres cubes ; temps de

repos avant filtration : 24 heures ; quantité de chlorure de sodium cristallisé : 2 grammes.

Acide employé	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
	grammes	grammes	
HNO ³ N	0,0878	0,03915	77,81
HNO ³ N/10	0,1053	0,04706	93,53
HNO ³ N/100	0,1120	0,04994	99,30
H ² SO ⁴ N	0,0999	0,04454	88,53
H ² SO ⁴ N/10	0,1076	0,04796	95,36
H ² SO ⁴ N/100	0,1121	0,04998	99,39
CH ³ COOH N	0,1060	0,04726	93,94
CH ³ COOH N/10	0,1089	0,04855	96,51
CH ³ COOH N/100	0,1125	0,05016	99,75

On peut donc remarquer que si l'on emploie un acide pour les lavages, c'est la concentration N/100 qui, seule, fournit des résultats acceptables.

E) *Influence du temps pendant lequel on laisse déposer le précipité.* — Pour les séries d'expériences effectuées en présence de chlorure de sodium et celles faites ultérieurement en présence d'acide chlorhydrique, sulfurique et nitrique, je laissais les précipités en contact du liquide surnageant pendant des temps parfois très différents. J'ai obtenu toujours les mêmes résultats qu'en opérant après le temps strictement nécessaire au dépôt du précipité. J'en conclurai donc que le contact prolongé du précipité avec le liquide surnageant n'a pas d'influence défavorable sur les résultats dans les conditions envisagées.

2° En présence d'acide chlorhydrique.

A) *Influence de l'acide chlorhydrique.* — Dans les expériences qui suivent, j'ai effectué la précipitation du silico-

tungstate de codéine en présence de l'acide chlorhydrique dont nous avons fait varier la concentration.

A part ces changements, la technique du dosage demeure identique à celle que j'ai déjà indiquée. Je lavais les précipités à l'eau froide.

Les 20 centimètres cubes de solution alcoolique à 3° sur lesquels j'opérais contenaient 0 gr. 05006 de codéine. La quantité d'acide silicotungstique était de 3 cc. 948 de la solution N/100, correspondant pratiquement à 4 centimètres cubes.

Nombre de cc d'acide chlorhydrique ajoutés et concentration	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
	heures	grammes	grammes	
1 cc N/100	100 3 (24)	0,1121 0,1116 0,1118	0,04998 0,04976 0,04985	99,84 99,39 99,57)
1 cc N/10				
1 cc N				
2 cc N	2,30	0,1114	0,04967	99,22
3 cc N	(24)	0,1117	0,04980	99,48)
4 cc N	2	0,1119	0,04989	99,66
5 cc N	(24)	0,1115	0,04971	99,30)
10 cc N	2	0,1114	0,04967	99,22
	(24)	0,1120	0,04994	99,75)

Comme on le voit, dans les trois premiers essais, la quantité d'acide en présence ne permet pas d'obtenir un précipité pouvant être recueilli sur filtre. J'ai remarqué

que c'est en ajoutant 5 centimètres cubes de la solution d'acide chlorhydrique normal que la formation du précipité est la plus rapide.

b) *Influence de la quantité d'acide silicotungstique.* — Par l'emploi d'un excès de solution d'acide silicotungstique, on obtient les résultats semblables à ceux que fournit l'addition de la quantité strictement nécessaire.

La quantité théorique d'acide silicotungstique nécessaire, soit 4 centimètres cubes, a été portée à 8 centimètres cubes. 20 centimètres cubes du liquide contiennent 0 gr. 05006 de codéine.

Nombre de cc d'acide chlorhydrique ajoutés et concentration	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
	heures	grammes	grammes	
3 cc N	3	0,1113	0,04962	99,13
	(24)	0,1111	0,04953	98,97)
5 cc N	2	0,1116	0,04976	99,39
	(24)	0,1112	0,04958	99,06)

c) *Influence de la concentration de la solution de codéine.* — Puisqu'en présence de chlorure de sodium l'accroissement de la quantité de dissolvant ne m'avait pas donné des résultats acceptables, j'ai essayé si la présence d'acide chlorhydrique n'était pas plus favorable au dosage en milieux dilués.

Quantité de codéine employée : 0 gr. 05006 dissoute dans l'eau alcoolisée à 3°. Quantité d'acide silicotungstique théorique : pratiquement, 4 centimètres cubes de la solution N/100.

Volume du liquide où la précipitation était faite	Nombre de cc d'acide chlorhydrique ajoutés et concentration	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Residu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
cc		heures	grammes	grammes	
30	10 cc N	5 (24)	0,1112 0,1110	0,04958 0,04949	99,04 98,86)
	5 cc 5N(*)	3 (24)	0,1116 0,1113	0,04985 0,04962	99,57 99,13)
40	5 cc 5N	4 (24)	0,1077 0,1072	0,04802 0,04779	95,92 95,48)
50	5 cc 5N	4 (24)	0,1053 0,1049	0,04695 0,04677	93,90 93,44)
100	50 cc N	18 (24)	0,0952 0,0950	0,04245 0,04236	84,81 84,62)
	10 cc 5N	8 (24)	0,0995 0,0993	0,04437 0,04427	88,62 88,44)

(*) Pour compenser l'influence de la dilution j'ai envisagé de substituer de l'acide chlorhydrique 5 N à l'acide de concentration N.

Cette série d'expériences montre que les résultats n'atteignent pas une précision semblable à celle obtenue en opérant en milieu contenant du chlorure de sodium. L'ensemble de ces résultats n'a pas été modifié lorsqu'on a opéré en présence d'un excès d'acide silicotungstique.

Comme précédemment, la quantité théorique d'acide silicotungstique, 4 centimètres cubes, était portée à 8 centimètres cubes de la solution N/100. La quantité de codéine employée 0 gr. 05006.

Volume du liquide où la précipitation était faite	Nombre de cc d'acide chlorhydrique ajoutés et concentration	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
cc		heures	grammes	grammes	
50	5 cc 5 N	3 (24)	0,1050 0,1054	0,04681 0,04699	93,52 93,87)
100	10 cc 5 N	8 (24)	0,0996 0,0992	0,04441 0,04423	88,71 88,35)

d) *Lavage du précipité sur filtre.* — J'ai effectué également le lavage des précipités en employant les acides chlorhydrique, sulfurique, nitrique et acétique de concentration variée. Ici encore c'est la plus faible concentration, soit N/100, qui m'a donné les meilleurs résultats.

Précipitation effectuée en solution alcoolique à 3° sur 20 centimètres cubes contenant 0 gr. 05006 de codéine. Quantité d'acide silicotungstique: 6 centimètres cubes; temps de repos: 24 heures; à la solution, pour 20 centimètres cubes on a ajouté 5 centimètres cubes d'acide chlorhydrique normal.

Acide employé	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
	grammes	grammes	
HClN	0,0853	0,03803	75,97
HClN/10	0,1048	0,04673	93,34
HClN/100	0,1113	0,04962	99,13
HNO ³ N	0,1001	0,04463	88,94
HNO ³ N/10	0,1062	0,04735	94,58
HNO ³ N/100	0,1117	0,04980	99,48
H ² SO ⁴ N	0,0982	0,04378	87,46
H ² SO ⁴ N/10	0,1059	0,04722	94,32
H ² SO ⁴ N/100	0,1118	0,04985	99,34
CH ³ COOH N	0,1045	0,04659	93,07
CH ³ COOH N/10	0,1097	0,04891	97,70
CH ³ COOH N/100	0,1112	0,04958	99,04

3° En présence d'acide sulfurique.

A) *Influence de l'acide sulfurique.* — Au cours de ces essais le silicotungstate de codéine a été précipité en présence d'acide sulfurique. Profitant des expériences antérieures, je n'ai employé que l'acide de concentration normale.

20 centimètres cubes de solution alcoolique à 3° sur lesquels j'opérais, contenaient 0 gr. 05009 de codéine. La quantité d'acide silicotungstique était de 3,95 centimètres cubes de la solution N/100 correspondant pratiquement à 4 centimètres cubes.

Nombre de cc d'acide sulfurique ajoutés et concentration	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
	heures	grammes	grammes	
1 cc N	} Le précipité passe au travers du filtre à l'état colloïdal même après cinq jours de repos.			
2 cc N				
3 cc N				
4 cc N	48	0.1113	0,04962	99,07
5 cc N	6,30	0.1116	0,04976	99,34
	(24)	0.1114	0,04967	99,16)
10 cc	4	0.1119	0.04989	99,60
	(24)	0.1115	0,04971	99,22)
15 cc	4	0.1109	0,04944	98,71
	(24)	0.1106	0,04931	98,45)

Avec 1, 2, 3 centimètres cubes d'acide sulfurique normal le précipité demeurant en état colloïdal ne peut être arrêté par le filtre. C'est en employant 10 centimètres cubes de solution d'acide normal que la précipitation s'effectue dans le temps le plus court.

B) *Influence de la quantité d'acide silicotungstique.* — Les résultats ne semblent pas modifiés par l'emploi d'un excès d'acide silicotungstique.

La quantité théorique d'acide silicotungstique nécessaire, soit 4 centimètres cubes, a été portée à 8 centimètres cubes de la solution N/100, 20 centimètres cubes du liquide contiennent 0 gr. 05009 de codéine.

Nombre de cc d'acide sulfurique ajoutés et concentration	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
	heures	grammes	grammes	
5 cc N	6,30	0,1117	0,04980	99,42
	(24	0,1115	0,04971	99,22)
10 cc N	4	0,1118	0,04985	99,51
	24	0,1113	0,04962	99,07

c) Influence de la concentration de la solution de codéine.

— La présence d'acide sulfurique ne change pas l'allure générale des résultats obtenus en milieux plus étendus.

Quantité de codéine employée, 0 gr. 05009 dissoute dans l'eau alcoolisée à 3°. Quantité d'acide silicotungstique théorique, pratiquement 4 centimètres cubes de la solution N/100.

Volume du liquide où la précipitation était faite	Nombre de cc d'acide sulfurique ajoutés et concentration	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
cc		heures	grammes	grammes	
30	5 cc 5 N	4	0,1113	0,04962	99,07
		(24	0,1115	0,04971	99,22)
40	5 cc 5 N	4,30	0,1062	0,04735	94,53
		(24	0,1056	0,04708	93,99)
50	5 cc 5 N	4,30	0,1046	0,04665	93,10
		(24	0,1050	0,04681	93,46)

Les remarques déjà présentées, relatives aux essais effectués en présence d'un excès d'acide silicotungstique, s'appliquent également au cas présent.

La quantité théorique d'acide silicotungstique, 4 centimètres cubes, était portée à 8 centimètres cubes de la solution N/100. La quantité de codéine employée, 0 gr. 05009.

Volume du liquide où la précipitation était faite	Nombre de cc d'acide sulfurique ajoutés et concentration	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
cc		heures	grammes	grammes	
30	5 cc 5 N	4 (24)	0,1111 0,1116	0,04953 0,04976	98,89 99,34)
50	5 cc 5 N	4,30 (24)	0,1048 0,1051	0,04673 0,04686	93,28 93,55)

d) *Lavage du précipité sur filtre.* — C'est pareillement la concentration N/100 qui, lors des lavages par acides sulfurique, chlorhydrique, nitrique et acétique donne les résultats les meilleurs.

Précipitation effectuée en solution alcoolique à 3°, sur 20 centimètre cubes contenant 0 gr. 05009 de codéine. Quantité d'acide silicotungstique : 6 centimètres cubes ; temps de repos : 24 heures ; à la solution on a ajouté 5 centimètres cubes d'acide sulfurique normal.

Acide employé	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
	grammes	grammes	
HCl N	»	»	»
HCl N/10	0,1048	0,04673	93,28
HCl N/100	0,1122	0,05002	99,86
HNO ³ N	»	»	»
HNO ³ N/10	0,1057	0,04713	94,08
HNO ³ N/100	0,1116	0,04976	99,34
H ² SO ⁴ N	»	»	»
H ² SO ⁴ N/10	0,1054	0,04699	93,83
H ² SO ⁴ N/100	0,1120	0,04994	99,69
CH ³ COOH N	»	»	»
CH ³ COOH N/10	0,1095	0,04882	97,46
CH ³ COOH N/100	0,1115	0,04971	99,22

4° *En présence d'acide nitrique.*

A) *Influence d'acide nitrique.* — En opérant en présence d'acide nitrique j'ai obtenu les résultats suivants :

20 centimètres cubes de solution alcoolique à 3°, sur lesquels j'opérais, contenaient 0 gr. 0500 de codéine. La quantité d'acide silicotungstique était théorique, pratiquement, 4 centimètres cubes de la solution N/100.

Nombre de cc d'acide sulfurique ajoutés et concentration	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Résidu après calcination	Correspon- dance en codéine	Pourcentage
		grammes	grammes	
1 cc N	Le précipité passe au travers du filtre à l'état colloïdal même après ce temps.			
2 cc N				
3 cc N	12 heures	0,1117	0,04980	99,60
	(24 —	0,1114	0,04967	99,34)
4 cc N	6 —	0,1112	0,04958	99,15
	(24 —	0,1115	0,04971	99,42)
5 cc N	3 —	0,1118	0,04985	99,69
	(24 —	0,1114	0,04967	99,34)
10 cc N	3 —	0,1113	0,04962	99,25
	(24 —	0,1115	0,04971	99,42)

Les deux premiers essais sont demeurés infructueux, les précipités restent à l'état colloïdal. C'est pour un volume de 5 centimètres cubes d'acide azotique que le dépôt se formait le plus rapidement.

B) *Influence de la quantité d'acide silicotungstique.* — Si l'on opère en présence d'un excès d'acide silicotungstique, on n'observe pas un changement dans les résultats.

La quantité théorique d'acide silicotungstique, soit 4 centimètres cubes, a été portée à 8 centimètres cubes de la solution N/100. 20 centimètres cubes du liquide contiennent 0 gr. 0500 de codéine.

Nombre de cc d'acide azotique ajoutés et concentration	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
	heures	grammes	grammes	
3 cc N	12	0,1111	0,04953	99,07
	(24	0,1116	0,04976	99,51)
10 cc N	3	0,1113	0,04962	99,25
	(24	0,1110	0,04949	98,98)

c) *Influence de la concentration de la solution de codéine.* — Les résultats suivants montrent que, lorsque l'on fait varier la concentration, on trouve des résultats sensiblement identiques.

Quantité de codéine employée, 0 gr. 0500, dissoute dans l'eau alcoolisée à 3°. Quantité d'acide silicotungstique théorique, pratiquement 4 centimètres cubes de la solution N/100.

Volume du liquide où la précipitation était faite	Nombre de cc d'acide azotique ajoutés et concentration	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
cc		heures	grammes	grammes	
30	5 cc 5 N	3 (24)	0,1111 0,1116	0,04953 0,04957	99,07 99,51)
40	5 cc 5 N	4 (24)	0,1076 0,1070,	0,04797 0,04771	95,95 95,41)
50	5 cc 5 N	4 (24)	0,1048 0,1045	0,04673 0,04659	93,45 93,18)

Comme dans les expériences déjà présentées, un excès d'acide silicotungstique n'a pas d'influence appréciable.

La quantité théorique d'acide silicotungstique, 4 centimètres cubes, a été portée à 8 centimètres cubes de la solution N/100. La quantité de codéine employée, 0 gr. 0500.

Volume du liquide où la précipitation était faite	Nombre de cc d'acide azotique ajoutés et concentration	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
cc		heures	grammes	grammes	
30	5 cc 5 N	3 (24)	0,1118 0,1114	0,04985 0,04967	99,69 99,34)
50	5 cc 5 N	4 (24)	0,1049 0,1047	0,04677 0,04668	93,54 93 36)

d) *Lavage du précipité sur filtre.* — Les acides utilisés pour le lavage sur filtre des précipités m'ont fourni les résultats les meilleurs lorsque, comme précédemment, je les employais à la concentration N/100.

Précipitation effectuée en solution alcoolique à 3°, sur 20 centimètres cubes contenant 0 gr. 0500 de codéine. Quantité d'acide silicotungstique : 6 centimètres cubes ; temps de repos : 24 heures ; à la solution pour 20 centimètres cubes on a ajouté 5 centimètres cubes d'acide azotique.

Acide employé	Residu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
	grammes	grammes	
HCl N	»	»	»
HCl N/10	0,1078	0,04806	96,13
HCl N/100	0,1117	0,04980	99,60
HNO ³ N	»	»	»
HNO ³ N/10	0,1052	0,04690	93,81
HNO ³ N/100	0,1113	0,04962	99,25
H ² SO ⁴ N	»	»	»
H ² SO ⁴ N/10	0,1059	0,04722	94,43
H ² SO ⁴ N/100	0,1118	0,04985	99,69
CH ³ COOH N	»	»	»
CH ³ COOH N/10	0,1086	0,04842	96,84
CH ³ COOH N/100	0,1116	0,04976	99,51

**Essais en opérant par précipitation à chaud
du silicotungstate de codéine.**

Pour me rendre compte si l'emploi de la chaleur lors de la précipitation du silicotungstate de codéine ne modifiait pas l'allure générale des résultats obtenus antérieurement, j'ai procédé aux quelques essais suivants :

J'ai employé une quantité de codéine, soit 0 gr. 05 dissoute dans des quantités croissantes de solution alcoolique à 3°. La quantité d'acide silicotungstique demeurant la même (soit 4 centimètres cubes de la solution N/100.), j'ai placé au

B.-M. pendant une demi-heure, puis, après 24 heures de repos, les précipités jetés sur filtre étaient lavés à l'eau froide.

Volume de liquide où j'effectue la précipitation	Quantité d'acide en présence	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
cc		grammes	grammes	
20	3 cc HCl N	0,1115	0,04971	99,42
20	5 cc HNO ³ N	0,1117	0,04980	99,60
30	5 cc H ² SO ⁴ 5N	0,1113	0,04962	99,25
40	5 cc H ² SO ⁴ 5N	0,1073	0,04784	95,68
50	5 cc HCl 5N	0,1052	0,04690	93,81

De même j'ai répété quelques dosages en employant un excès d'acide silicotungstique.

La quantité théorique d'acide silicotungstique nécessaire, soit 4 centimètres cubes, a été portée à 8 centimètres cubes de la solution N/100.

Volume de liquide où j'effectue la précipitation	Quantité d'électrolyte en présence	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
cc		grammes	grammes	
20	0 gr. 5 NaClcr.	0,1114	0,04967	99,34
30	5 cc HNO ³ 5N	0,1112	0,04958	99,15
50	5 cc HNO ³ 5N	0,1047	0,04668	93,36

Ces résultats montrent qu'il n'y a aucun avantage à s'aider de la chaleur pour effectuer la précipitation.

CONCLUSIONS

Il résulte de toutes ces expériences que les conditions les plus favorables en obtention du silicotungstate de codéine sont les suivantes :

1° C'est la technique utilisant l'acide sulfurique pour la précipitation qui permet d'obtenir le précipité le plus facile à recueillir sur filtre ;

2° L'emploi d'acide chlorhydrique favorise le dépôt rapide du silicotungstate de codéine formé ;

3° L'eau froide doit être préférée sur les lavages du précipité ;

4° La dilution de la solution de codéine où on effectue la précipitation lorsqu'on opère sur 0 gr. 05 ne doit pas dépasser 30 centimètres cubes.

Je ferai remarquer qu'en utilisant l'acide acétique pour la précipitation, le silicotungstate de codéine, vu la faible ionisation de cet acide, demeure à l'état colloïdal. Il ne peut donc être ressemblé en vue de sa séparation sur filtre.

CHAPITRE II

Recherches personnelles sur le silicotungstate de morphine.

Conditions favorables de la précipitation de la morphine par l'acide silicotungstique.

MÉTHODE GRAVIMÉTRIQUE

Pour étudier la formation du silicotungstate de morphine, j'ai employé une technique semblable à celle déjà décrite.

PRÉCIPITATION A FROID DU SILICOTUNGSTATE DE MORPHINE

1° *En présence de chlorure de sodium.*

A) *Influence du chlorure de sodium cristallisé.* — J'ai donc également recherché l'influence du chlorure de sodium sur la précipitation du silicotungstate de morphine augmentant progressivement la quantité mise en œuvre.

Au cours des essais suivants, j'ai généralement opéré sur 0 gr. 10 de chlorhydrate de morphine dissous dans 10 centimètres cubes d'eau. C'est, en effet, la quantité minimum à

employer ; si l'expérience ne portait sur 0 gr. 05 de chlorhydrate de morphine, le poids de silicotungstate de morphine correspondant après calcination serait inférieur à 0 gr. 10 ; dans ce cas les erreurs d'expérience inévitables auraient une influence trop marquée.

La quantité d'acide silicotungstique théorique, soit 6 cc. 658 de la solution N/100 était portée à 10 centimètres cubes, car j'opérais en présence d'un excès. Je lavais les précipités à l'eau froide.

Quantité de chlorure de sodium	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Résidu après calcination	Correspon- dance en chlorhydrate de morphine	Pourcentage
grammes	heures	grammes	grammes	
0,10	4,30	0,1649	0,08709	87,09
	(24	0,1797	0,09491	94,91)
0,50	3,30	0,1645	0,08688	86,88
	(24	0,1784	0,09422	94,22)
1	5	0,1645	0,08688	86,88
	(24	0,1793	0,09469	94,69)

B) *Influence de la quantité d'acide silicotungstique.* — J'ai pu constater qu'en employant une quantité d'acide silicotungstique très voisine de la quantité théorique (7 centimètres cubes N/100 au lieu de 6 cc. 658 N/100), le résultat ne présentait pas de changement appréciable.

Quantité de chlorure de sodium	Temps de repos avant filtration	Résidu après calcination	Correspon- dance en chlorhydrate de morphine	Pourcentage
grammes	heures	grammes	grammes	
0,50	(24	0,1806	0,09559	95,59)

La légère différence (environ 1 %) trouvée provient vraisemblablement de lavage qui, dans l'expérience précédente, était moins long.

c) *Influence de la concentration de la solution de chlorhydrate de morphine.* — Pour me rendre compte s'il était possible d'améliorer les pourcentages obtenus précédemment, j'ai effectué un dosage sur une solution plus concentrée (0 gr. 10 de chlorhydrate de morphine dissous dans 5 centimètres cubes d'eau). Toutes autres conditions égales d'ailleurs.

Quantité de chlorure de sodium	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Résidu après calcination	Correspon- dance en chlorhydrate de morphine	Pourcentage
grammes	heures	grammes	grammes	
0,5	3	0,1650	0,08714	87,14
	(24)	0,1790	0,09453	94,53

d) *Lavage du précipité sur filtre.* — L'emploi de différents acides (sulfurique, nitrique, acétique), substitué à l'eau froide pour les lavages des précipités, m'a fourni les résultats suivants. Pour le motif que j'ai déjà eu l'occasion de signaler, j'ai évité d'utiliser l'acide chlorhydrique.

La précipitation effectuée sur 10 centimètres cubes de la solution aqueuse contenant 0 gr. 10 de chlorhydrate de morphine. Quantité de chlorure de sodium : 0 gr. 5. Quantité

d'acide silicotungstique : 10 centimètres cubes de la solution N/100. Temps de repos avant filtration : 48 heures.

Acide employé	Résidu après calcification	Correspondance en chlorhydrate de morphine	Pourcentage
	grammes	grammes	
HNO ³ N	0 1441	0,07610	76,10
HNO ³ N/10	0,1751	0,09248	92,48
HNO ³ N/100	0,1814	0,0958	95,80
H ² SO ⁴ N	0,1501	0,07927	79,27
H ² SO ⁴ N, 10	0,1730	0,09137	91,37
H ² SO ⁴ N/100	0,1789	0,09448	94,48
CH ³ COOH N	»	»	»
CH ³ COOH N/10	0,1760	0,09295	92,95
CH ³ COOH N/100	0,1779	0,09396	93,96

E) *Influence du temps pendant lequel on laisse déposer le précipité.* — Je ferai remarquer qu'il est avantageux, comme l'indique la lecture de mes résultats, de prolonger le temps de contact du précipité et du liquide surnageant.

2° *En présence d'acide chlorhydrique.*

Profitant des expériences antérieures relatives à la précipitation de silicotungstate de morphine, j'ai effectué les essais suivants en substituant l'acide chlorhydrique au chlorure de sodium.

A) *Influence de l'acide chlorhydrique.* — En général l'emploi de cet acide n'a pas donné de meilleurs résultats.

Précipitation effectuée dans 10 centimètres cubes de la solution contenant 0 gr. 10 de chlorhydrate de morphine. Quan-

tité d'acide silicotungstique totale : 10 centimètres cubes N/100. Lavage des précipités à l'eau froide.

Nombre de cc d'acide chlorhydrique ajoutés et concentration	Temps de repos avant filtration	Résidu après calcination	Correspondance en chlorhydrate de morphine	Pourcentage
	heures	grammes	grammes	
1 cc N/100	Le précipité demeure à l'état colloïdal et passe au travers du filtre, même après 5 jours de repos.			
1 cc N/10				
1 cc N				
	(5) (1)			
	24	0,1757	0,09279	92,79
	48	0,1792	0,09464	94,64
2 cc N	(5)			
	48	0,1779	0,09396	93,96
3 cc N	(3,30)			
	48	0,1774	0,09369	93,69

(1) Tous les chiffres entre parenthèses indiquent le temps strictement nécessaire au dépôt du précipité.

Comme précédemment, au-dessous d'une certaine concentration en acide (ici pour le cas de solution N/10, N/100), les précipités demeuraient à l'état colloïdal, même après cinq jours de repos.

Ainsi que j'avais pu le constater, j'ai préféré effectuer la filtration après un temps de repos assez prolongé.

B) *Lavage du précipité sur filtre.* — Lors du lavage des précipités par les acides, c'est la concentration N/100 qui m'a donné les meilleurs résultats.

La précipitation effectuée sur 10 centimètres cubes de la solution aqueuse contenant 0 gr. 10 de chlorhydrate de morphine. A la solution j'ai ajouté 1 centimètre cube d'acide chlo-

rhodrique normal. Quantité d'acide silicotungstique : 10 centimètres cubes N/100 Temps de repos avant filtration : 48 heures.

Acide employé	Résidu après calcination	Correspondance en chlorhydrate de morphine	Pourcentage
	grammes	grammes	
HCl N	0,1432	0,07562	75,62
HCl N/10	0,1715	0,09057	90,57
HCl N/100	0,1793	0,09469	94,69
HNO ³ N	»	»	»
HNO ³ N/10	»	»	»
HNO ³ N/100	0,1778	0,0939	93,90
H ² SO ⁴ N	»	»	»
H ² SO ⁴ N/10	0,1706	0,09063	90,63
H ² SO ⁴ N/100	0,1775	0,09374	93,74
CH ³ COOH N	0,1693	0,08941	89,41
CH ³ COOH N/10	»	»	»
CH ³ COOH N/100	0,1774	0,09369	93,69

3° En présence d'acide sulfurique.

Alors que l'emploi d'acide sulfurique favorise grandement l'obtention de silicotungstate de codéine, il ne paraît pas en être de même quand on veut séparer par ce procédé le chlorhydrate de morphine.

a) *Influence de l'acide sulfurique.* — Comme le montrent les chiffres indiqués dans le tableau suivant, les résultats ne sont pas meilleurs que ceux obtenus en présence de chlorure de sodium et d'acide chlorhydrique.

Précipitation effectuée dans 10 centimètres cubes de la solution contenant 0 gr. 10 de chlorhydrate de morphine. Quantité

d'acide silicotungstique totale : 10 centimètres cubes N/100.
Lavage des précipités à l'eau froide.

Nombre de cc d'acide sulfurique ajoutés et concentration	Temps de repos avant filtration	Résidu après calcination	Correspondance en chlorhydrate de morphine	Pourcentage
	heures	grammes	grammes	
1 cc N	(6) 24	0,1783	0,09417	94,17
3 cc	(4) 24	0,1759	0,09290	92,90
4 cc	(3) 24	0,1747	0,09226	92,26
10 cc	(2) 24	0,1732	0,09147	91,47

Relativement au temps, de contact du précipité et de la solution surnageante, je signale la même remarque que lors de l'étude de l'influence d'acide chlorhydrique.

B) *Lavage du précipité sur filtre.* — Les résultats sont du même ordre que ceux obtenus et décrits précédemment.

La précipitation a été effectuée sur 10 centimètres cubes de la solution aqueuse contenant 0 gr. 10 de chlorhydrate de morphine. A la solution j'ai ajouté 1 centimètre cube d'acide sulfurique normal. Quantité d'acide silicotungstique : 10 centimètres cubes N/100. Temps de repos avant filtration : 48 heures.

Acide employé	Résidu après calcination	Correspondance en chlorhydrate de morphine	Pourcentage
	grammes	grammes	
HCl N	»	»	»
HCl N/10	0,1720	0,09084	90,84
HCl N/100	0,1784	0,09422	94,22
HNO ³ N	»	»	»
HNO ³ N/10	0,1768	0,09337	93,37
HNO ³ N/100	0,1795	0,09480	94,80
H ² SO ⁴ N	0,1471	0,07769	77,69
H ² SO ⁴ N/10	0,1704	0,08999	89,99
H ² SO ⁴ N/100	0,1756	0,09274	92,77

4° En présence d'acide nitrique.

Son emploi ne m'a pas conduit à une amélioration du résultat.

A) *Influence de l'acide nitrique.* — Précipitation effectuée dans 10 centimètres cubes de la solution contenant 0 gr. 10 de chlorhydrate de morphine. Quantité d'acide silicotungstique: 10 centimètres cubes N/100. Lavage des précipités à l'eau froide.

Nombre de cc d'acide nitrique ajoutés et concentration	Temps de repos avant filtration	Résidu après calcination	Correspon- dance en chlorhydrate de morphine	Pourcentage
	heures	grammes	grammes	
1 cc N/100 1 cc N/10 1 cc N	Le précipité passe au travers du filtre à l'état colloïdal même après cinq jours de repos.			
	(5)			
	24	0,1781	0,09406	94,06
2 cc N	(3)			
	24	0,1751	0,09261	92,61
3 cc N	(3)			
	24	0,1702	0,08989	89,89

Les concentrations N/10 et N/100 ne m'ont pas permis ici encore d'obtenir un précipité pouvant être recueilli sur filtre.

b) *Lavage du précipité sur filtre.* — Précipitation effectuée sur 10 centimètres cubes de la solution aqueuse contenant 0 gr. 10 de chlorhydrate de morphine. A la solution j'ai ajouté 1 centimètre cube d'acide nitrique normal. Quantité d'acide silicotungstique : 10 centimètres cubes N/100. Temps de repos avant filtration : 48 heures.

Acide employé	Résidu après calcination	Correspondance en chlorhydrate de morphine	Pourcentage
	grammes	grammes	
HCl N	»	»	»
HCl N/10	0,1726	0,09116	91,16
HCl N/100	0,1789	0 09448	94,48
HNO ³ N	0,1545	0,08160	81,60
HNO ³ N/10	0,1749	0,09237	92,37
HNO ³ N/100	0,1782	0 09411	94,11
H ² SO ⁴ N	0,1466	0,07742	77,42
H ² SO ⁴ N/10	0,1711	0 09036	90,36
H ² SO ⁴ N/100	0,1770	0,09348	93,48
CH ³ COOH N	0,1683	0,08888	88,88
CH ³ COOH N/10	»	»	»
CH ³ COOH N/100	»	»	»

On peut constater que ce sont les solutions N/100 qui donnent relativement le meilleur pourcentage.

**Essais en opérant par précipitation à chaud
du silicotungstate de morphine.**

Ainsi que j'ai déjà eu l'occasion de le signaler au cours de l'étude du silicotungstate de codéine, il était intéressant

de rechercher l'action que pouvait exercer la chaleur sur la formation du précipité.

Précipitation effectuée dans 10 centimètres cubes de la solution contenant 0 gr. 10 de chlorhydrate de morphine. Quantité d'acide silicotungstique : 10 centimètres cubes. Temps de repos avant filtration (après refroidissement) : 24 heures. Je lavais les précipités tantôt à l'eau froide, tantôt à l'acide sulfurique N/10.

Quantité d'électrolyte en présence	Pour lavage employé	Résidu après calcination	Correspondance en chlorhydrate de morphine	Pourcentage
		grammes	grammes	
0 gr. 5 NaClcr	H ² SO ⁴ N/10	0,1575	0,08318	83,18
2 cc HNO ³ N	Eau froide	0,1796	0,09485	94,85
1 cc HClN	H ² SO ⁴ N/10	0,1696	0,08957	89,57
5 cc HClN	H ² SO ⁴ N/10	0,1646	0,08693	86,93
3 cc H ² SO ⁴ N	Eau froide	0,1798	0,09496	94,96

La quantité de chlorhydrate de morphine que permet de retrouver ce mode de dosage demeure assez faible, et l'ensemble des résultats déjà obtenus n'est pas modifié.

Précipitation du silicotungstate de morphine en milieu alcoolique.

Les expériences précédemment décrites m'ont démontré que l'on ne pouvait obtenir des résultats acceptables en opérant la précipitation dans une solution aqueuse de chlorhydrate de morphine. Aussi ai-je tenté d'utiliser l'alcool comme solvant de l'alcaloïde.

En effet, cette méthode ne permettant pas d'envisager le dosage direct sur le sirop de morphine, je me plaçai

ainsi dans les conditions où on est susceptible de doser l'alcaloïde après extraction.

Voici mes premiers essais. Je ferai remarquer que la précipitation avait lieu en présence d'acide (acide chlorhydrique, sulfurique, nitrique et acétique).

Quantité de morphine mise en œuvre, 0 gr. 0625, dissoute dans 25 centimètres cubes d'alcool à 95° (ce qui correspond à 0 gr. 10 de chlorhydrate de morphine). Quantité d'acide silicotungstique : 10 centimètres cubes N/100. Lavage des précipités à l'alcool 95°. Chauffage au B.-M. : une heure.

J'ai remarqué que les précipités disparaissaient sous l'action de la chaleur et reparaissaient ensuite lors du refroidissement en donnant un louche, puis un trouble. Après un temps plus long (ici 48 heures), il se formait un précipité capable d'être séparé sur filtre.

Précipitation en présence de	Residu après calcination	Correspondance en morphine cr.	Pourcentage
	grammes	grammes	
1 cc HClN	0,0730	0 03111	49,78
5 cc HClN	0,0525	0,02237	35,80
1 cc HNO ³ N	0,0636	0,02710	43,37
5 cc HNO ³ N	0,0511	0,02178	34,84
1 cc H ² SO ⁴ N	0,0630	0,02685	42,96
1 cc CH ³ COOHN	0,0725	0,03090	49,43
10 cc CH ³ COOHN	0,0643	0,02741	43,84

Lorsque j'ai opéré en présence de quantités d'acide sulfurique, chlorhydrique et nitrique supérieures à 5 centimètres cubes (solution normale), je me suis aperçu que l'addition d'acide silicotungstique ne déterminait l'apparition d'aucun trouble ou précipité. Il est à présumer que la

solubilité du silicotungstate formé se trouve accrue dans ces circonstances, ce qui paraîtrait expliquer les faibles pourcentages obtenus.

L'emploi de l'acide acétique, jusqu'à présent, ne m'avait permis d'obtenir que des précipités demeurant à l'état colloïdal. Au contraire, les résultats obtenus en milieu alcoolique sont du même ordre que ceux des autres expériences.

En opérant la précipitation à froid avec une technique identique, j'ai trouvé les résultats suivants :

Précipitation en présence	Résidu après calcination	Correspondance en morphine cr.	Pourcentage
	grammes	grammes	
1 cc HCl N	0,0737	0,03141	50,25
5 cc HCl N	0,0406	0,01730	27,68
10 cc HCl N	»	»	»

Ici encore, pour une quantité d'acide chlorhydrique normal supérieure à 5 centimètres cubes, le précipité demeure extrêmement faible.

Me basant sur ces quelques essais préliminaires, j'ai recherché dans quelles conditions on devait se placer pour obtenir des résultats constants par précipitation en milieu alcoolique.

J'avais, en effet, remarqué qu'il est possible de précipiter par l'acide silicotungstique la morphine cristallisée ou son chlorhydrate sans s'aider de la présence d'un électrolyte. J'ai opéré à chaud, car la sédimentation du précipité est ainsi grandement facilitée.

Pour un volume constant de solvant, soit 15 centimètres cubes d'alcool à 95°, j'employais des quantités décroissantes

de morphine (1). Quantité d'acide silicotungstique employée, 4 centimètres cubes N/100 (théoriquement, 3^{cc}3329 de la solution centinormale). Chauffage au bain-marie, une demi-heure ; temps de repos, 24 heures ; lavage des précipités avec 50 centimètres cubes d'alcool à 95° (quantité toujours suffisante pour enlever l'excès d'acide silicotungstique).

Quantité de chlorhy- drate de morphine	Résidu après calcination	Correspon- dance en chlorhy- drate de morphine	Pourcentage	En employant le coefficient expérimental	
				Correspon- dance en chlorhy- drate de morphine	Pourcentage
grammes	grammes	grammes		grammes	
0,05	0,0886	0,04679	93,58	0,04991	99,82
	0,0889	0,04695	93,90	0,05008	100,15
	0,0890	0,04700	94,01	0,05013	100,25
0,04	0,0709	0,03744	93,61	0,03994	99,85
	0,0705	0,03723	93,08	0,03971	99,28
	0,0713	0,03766	94,17	0,04016	100,41
0,03	0,0532	0,02810	93,66	0,02997	99,89
	0,0535	0,02825	94,40	0,03014	100,45
	0,0534	0,02820	94,01	0,03008	100,27
0,02	0,0355	0,01875	93,74	0,01997	99,99
	0,0353	0,01864	93,21	0,019895	99,89
	0,0357	0,01885	94,27	0,02011	100,55
0,01	0,0179	0,009453	94,53	0,010083	100,83
	0,0177	0,009348	93,48	0,009970	99,70
	0,0176	0,009295	92,25	0,009914	99,14

Le coefficient expérimental trouvé est donc de 0,5633. Les résultats ainsi trouvés m'ont rendu possible le dosage de la morphine dans le sirop de chlorhydrate de morphine, comme je le montrerai plus loin.

(1) Ces quantités correspondaient au poids de chlorhydrate de morphine indiqué dans le tableau.

CONCLUSIONS

Mes différents essais m'ont tout d'abord permis de constater qu'il n'était pas possible de retrouver intégralement la quantité de morphine sur laquelle j'expérimentais.

Néanmoins, mon travail me conduit à présenter les remarques suivantes :

1° La solubilité du précipité de silicotungstate de morphine entraîne sa sédimentation beaucoup plus lente et une moindre résistance au lavage ;

2° Lorsqu'on augmente la quantité d'acide en présence au cours de la précipitation, cette solubilité est nettement accrue ;

3° Si on dose la morphine en milieu alcoolique, l'acide acétique est assez fortement ionisé pour favoriser la formation d'un précipité isolable sur filtre ;

4° La précipitation en milieu alcoolique s'effectue très régulièrement lorsqu'on opère en l'absence d'électrolyte.

CHAPITRE III

Etude de la méthode volumétrique de North - Beal appliquée au dosage de la codéine et de la morphine.

Dans ce chapitre j'ai essayé d'appliquer les résultats des recherches de North-Beal (1924) au dosage volumétrique de la codéine et de la morphine.

J'ai adopté, au cours de mon étude, l'indicateur qu'ils proposent, c'est-à-dire le vert malachite en solution dans l'acide chlorhydrique 0,6/N, à raison de 2 grammes de vert pour 300 centimètres cubes.

Pour mes premiers essais, j'ai effectué les dosages en utilisant l'acide silicotungstique en solution N/100.

Sensibilité de la méthode.

1° DOSAGE DE LA CODÉINE

J'ai opéré sur différentes quantités de codéine, me plaçant dans les conditions que l'on peut rencontrer au cours du dosage du sirop. La codéine était dissoute dans différents volumes d'acide chlorhydrique 0,6/N.

Voici quelques résultats (1).

N° de l'expérience	Poids de codéine	Volume de la solution	Quantité d'acide silicotungstique N/100 utilisée	Correspondance en codéine	Pourcentage
	grammes	cc	cc	grammes	
I	0,05	200	3,90	0,04945	98,90
II		100	3,95	0,04997	99,94
III		50	4,00	0,05072	101,5
IV	0,05	20	Pour ce faible volume de solution la sédimentation, étant très lente, ne permet pas l'essai à la touche, car il y a toujours entraînement de précipité.		
V	0,04	200	3,10	0,03940	98,27
VI		100	3,15	0,03999	99,97
VII		50	3,20	0,04058	101,5
VIII	0,03	200	2,30	0,02916	97,21
IX		100	2,35	0,02980	99,33
X		50	2,40	0,03043	101,5
XI	0,02	200	Solution trop diluée pour une aussi faible quantité de codéine.		
XII		100	1,55	0,01967	98 27
XIII		50	1,60	0,02029	101,5
XIV	0,01	200	Aucune précipitation.		
XV		100	Solution trop diluée. On n'obtient qu'un trouble.		
XVI		50	0,8	0,09997	99,97
			0,75	0,09510	95,10

Comme on peut le voir, il est possible de doser 0 gr. 01 de codéine dans 50 centimètres cubes de solution d'acide chlorhydrique 0,6N. Au cours de ce travail, il m'est

(1) Ces essais furent effectués en présence d'acide silicotungstique N/100.

apparu que la trop forte concentration de l'acide silicotungstique entraînait des erreurs pouvant influencer notablement les résultats.

J'ai donc procédé à une nouvelle série de dosages en utilisant une solution d'acide silicotungstique N/200.

J'opérais comme précédemment, sur un volume de 50 centimètres cubes d'acide chlorhydrique 0,6N.

N° de l'expérience	Poids de codéine	Quantité d'acide silico- tungstique N/200 utilisée	Correspon- dance en codéine	Pourcentage
	grammes	cc	grammes	
I	0,05	7,85	0,04977	99,95
		7,80	0,04944	98,88
II	0,04	6,30	0,03994	99,86
		6,40	0,04058	101,4
III	0,03	4,60	0,02918	97,21
		4,65	0,02948	98,27
IV	0,02	3,15	0,01997	99,86
V	0,01	1,55	0,009827	98,27
		1,60	0,01015	101,5

L'ensemble de ces résultats me montrait que la méthode volumétrique permet de doser 0 gr. 01 de codéine. Je dois remarquer que pour des quantités inférieures à 0 gr. 02 l'opération est assez délicate, car le dépôt du précipité se produit très lentement. Or, les silicotungstates d'alcaloïdes produisent les virages de l'indicateur tout comme un excès d'acide silicotungstique, il est de toute nécessité de ne pas en entraîner lors des essais à la touche.

2° DOSAGE DU CHLORHYDRATE DE MORPHINE

Pour les dosages qui suivent, j'ai employé l'acide silicotungstique de concentration N/200 et j'ai opéré sur des volumes de 100 centimètres cubes et 50 centimètres cubes d'acide chlorhydrique 0,6N.

En effectuant les essais sur un moindre volume, on rencontre les difficultés déjà signalées.

Dosage sur un volume de 100 centimètres cubes d'acide chlorhydrique 0,6N.

N° de l'expérience	Poids de chlorhydrate de morphine	Quantité d'acide silicotungstique N/200 utilisée	Correspondance en chlorhydrate de morphine	Pourcentage
	grammes	cc	grammes	
I	0,01	Aucune précipitation. Virage de la première goutte d'acide silicotungstique.		
II	0,02			
III	0,03			
IV	0,04	Trouble persistant. Pas de précipité après cinq heures de repos.		
V	0,05			
VI	0,06			
VII	0,08	6,50	0,04881	97,63
		7,8	0,05858	97,63
VIII	0,10	7,9	0,05919	98,66
		10,5	0,07886	98,57
		10,55	0,07923	99,04
		13,3	0,09988	99,88
		13,2	0,09838	98,38

L'application de la méthode volumétrique au dosage de chlorhydrate de morphine confirme les résultats déjà acquis lors des essais gravimétriques.

Il est néanmoins possible de doser de faibles quantités de morphine, soit 0 gr. 05; toutefois ces essais présentent les mêmes difficultés que celles rencontrées pour la détermination quantitative de la codéine à la dose 0 gr. 01.

Dosage sur un volume de 50 centimètres cubes d'acide chlorhydrique 0,6N.

N° de l'expérience	Poids de chlorhydrate de morphine	Quantité d'acide silicotungstique N/200 utilisée	Correspondance en chlorhydrate de morphine	Pourcentage
	grammes	cc	grammes	
I	0,01	Aucun trouble ne se produit.		
II	0,02	Très léger trouble.		
III	0,03	Un trouble.		
IV	0,04	5,10	0,03905	97,63
		5,20	0,03830	95,75
V	0,05	6,55	0,04919	98,38
VI	0,07	9,15	0,06872	98,17
		9,20	0,06909	98,70
VII	0,09	12	0,09012	100,1
		11,9	0,08985	99,83
VIII	0,10	13,2	0,09838	98,38

Dans ces conditions, il est encore possible de déceler en présence de 0 gr. 04 de chlorhydrate de morphine; les difficultés demeurent toutefois égales à celles que j'avais déjà rencontrées.

CHAPITRE IV

Application des résultats précédents à l'essai des sirops de codéine et de chlorhydrate de morphine du Codex.

Dosage de la codéine dans le sirop.

1^o MÉTHODE GRAVIMÉTRIQUE

J'avais l'intention de trouver un procédé permettant le dosage de la codéine dans le sirop de codéine par une méthode directe, c'est-à-dire sans être obligé de recourir à l'extraction.

J'avais à ma disposition deux méthodes dont j'ai parlé auparavant : la méthode gravimétrique et la méthode volumétrique à la touche.

M. le professeur Grélot m'a communiqué le procédé suivant (non publié) qu'il a appliqué à maintes reprises : « 25 grammes sirop + 25 centimètres cubes eau + 7 cc. 5 NO^3H pur + 40 centimètres cubes sol. 2 % d'acide silicotungstique. On porte à ébullition et on laisse refroidir; sur filtre sans cendres, on lave avec une solution NO^3H à 5 %, on calcine dans une capsule de platine ». Opérer exac-

tement de même avec 25 grammes de sirop type. Le résidu calciné correspond à la codéine de 25 grammes de sirop, soit 0,05, soit encore 2 grammes par kilogramme. Si P est le poids du résidu, p le poids du résidu trouvé pour le sirop analysé, la quantité de codéine par kilogramme sera : $X = \frac{2 \times p}{P}$. Si le sirop analysé est conforme au Codex, c'est-à-dire s'il renferme bien 2 grammes de codéine par kilogramme, évidemment p sera égal à P , d'où $X = 2$ grammes. Cette méthode a l'avantage d'éliminer toutes les causes d'erreur. En opérant ainsi, M. GRÉLOT a trouvé des résultats pratiquement identiques à ceux donnés par la méthode du *Comité disciplinaire de la Chambre syndicale des Pharmaciens de la Seine* (1909).

Dans mon étude de la méthode gravimétrique, j'ai dosé tout d'abord la codéine par l'acide silicotungstique en présence d'acide sulfurique.

Cette idée était basée sur mes expériences précédentes qui m'avaient montré que le silicotungstate de codéine formé dans ces conditions était particulièrement insoluble, très résistant au lavage.

Je suis arrivé aux résultats suivants :

J'ai pesé aussi exactement que possible 25 grammes de sirop de codéine du Codex renfermant 0 gr. 05 de codéine et j'y ai ajouté 6 centimètres cubes d'acide silicotungstique en solution N/100 (quantité en excès). Lavage effectué par l'eau froide.

TABLEAU.

N° de l'expé- rience	Nombre de cc d'acide sulfurique ajoutés et concentration	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surmontant le précipité	Résidu après calcination	Correspon- dance en codéine	Pourcentage
		heures	grammes	grammes	
I	2 cc N	Le précipité à l'état au travers du filtre jours de repos.			
II	3 cc N				
III	4 cc N				
IV	5 cc N	9	0,1058	0,04717	94,34
(V	5 cc N	24	0,1065	0,04748	94,96)
VI	10 cc N	4,30	0,1054	0,04699	93,99
(VII	10 cc N	24	0,1055	0,04704	94,07)
VIII	15 cc N	4,30	0,1051	0,04686	93,72
(IX	15 cc N	24	0,1053	0,04695	93,90)
(X	1 cc 5N	24	0,1058	0,04717	94,34)
(XI	2 cc 5N	24	0,1060	0,04726	94,52)
(XII	3 cc 5N	24	0,1059	0,04722	94,43)

Dans les expériences n^{os} IV et V, il fallut filtrer deux fois pour obtenir un liquide clair.

Les expériences n^{os} X, XI, XII montrent qu'une concentration plus élevée en acide n'a pas d'influence sur le résultat.

J'ai recherché si les différences observées ne proviennent pas d'une erreur de manipulation, en raison de la difficulté que présente la pesée, à un centigramme près, de 25 grammes de sirop. Pour ces quelques expériences j'ai alors pesé, à 1/10 de milligramme près, une certaine quantité de codéine que j'ai ajoutée à du sirop simple.

TABEAU.

N° de l'expé- rience	Quantité de codéine	Nombre de cc d'acide sulfurique ajoutés	Temps avant de recueillir le précipité sur filtre	Résidu après calcination	Correspon- dance en codéine	Pourcentage
	grammes		heures	grammes	grammes	
I	0,0520	5 cc N	24	0,1110	0,04949	95,17
II	0,0516	5 cc N	24	0,1104	0,04922	95,39
III	0,0500	5 cc N	24	0,1063	0,04739	94,79

Le lavage était effectué à l'eau froide. La filtration a été effectuée deux fois. Les erreurs sont du même ordre que dans les essais précédents.

Comme mes résultats me montraient une perte d'environ 5 %, j'ai modifié le milieu en remplaçant l'acide sulfurique par l'acide chlorhydrique et par l'acide nitrique. Les résultats montrent que l'erreur n'a pas pour cause la nature de l'acide.

Les autres conditions sont identiques à celles du tableau précédent.

N° de l'expé- rience	Nombre de cc d'acide ajoutés et concentration	Temps de repos jusqu'à obtention d'un liquide clair surnageant le précipité	Résidu après calcination	Correspon- dance en codéine	Pourcentage
		heures	grammes	grammes	
I	4 cc HClN	12	0,1056	0,04708	94,16
II	5 cc HClN	8	0,1060	0,04726	94,52
(III)	5 cc HClN	24	0,1063	0,04739	94,79)
IV	10 cc HClN	8	0,1061	0,04731	94,61
(V)	10 cc HClN	24	0,1059	0,04766	94,43)
(VI)	2 cc HCl 5N	24	0,1063	0,04739	94,79)
(VII)	5 cc HNO ³ N	24	0,1055	0,04704	94,07)
(VIII)	2 cc HNO ³ 5N	24	0,1059	0,04722	94,43)

Dans les expériences n^{os} I, II et III, il fallut filtrer trois fois pour obtenir un filtrat clair, deux fois seulement pour les n^{os} IV à VIII.

La précipitation à chaud n'a pas fourni de résultats plus satisfaisants.

Les quantités en présence sont les mêmes que dans mes essais de précipitation à froid. Je chauffe pendant une demi-heure au bain-marie. Lavage effectué à l'eau froide.

N ^o de l'expé- rience	Quantité d'acide et sa concentration	Temps après chauffage et avant filtration	Résidu après calcination	Correspon- dance en codéine	Pourcentage
			grammes	grammes	
I	2 cc H ² SO ⁴ N	Filtré tout de suite après chauffe.	0,1027	0,04579	91,58
II	5 cc H ² SO ⁴ N		0,1022	0,04557	91,13
III	2 cc H ² SO ⁴ N	Filtré après refroidisse- ment.	0,1030	0,04592	91,85
IV	5 cc H ² SO ⁴ N		0,1037	0,04624	92,47
V	3 cc H ² SO ⁴ N	16 heures	0,1064	0,04744	94,88
VI	5 cc H ² SO ⁴ N	16 —	0,1062	0,04735	94,70
VII	2 cc H ² SO ⁴ N	24 —	0,1065	0,04748	94,96
VIII	5 cc H ² SO ⁴ N	24 —	0,1069	0,04766	95,32

Le précipité est plus compact ; il ne traverse pas si facilement le filtre.

Comme conséquence de tous ces résultats, j'ai recherché quel était le coefficient expérimental par lequel il fallait multiplier le résidu après calcination, pour reconnaître si le sirop de codéine est conforme ou non au Codex.

A 25 grammes de sirop de codéine j'ajoute 5 centimètres cubes d'acide sulfurique en solution normale et 6 centimètres

cubes d'acide silicotungstique en solution centinormale. Je fais chauffer pendant une heure au B.-M. 24 heures après le dépôt du précipité, je filtre et je lave à l'eau froide.

N° de l'expérience	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
	grammes	grammes	
I	0,1064	0,04744	94,88
II	0,1059	0,04722	94,43
III	0,1065	0,04748	94,96
IV	0,1069	0,04766	95,32
V	0,1058	0,04717	94,34

J'ai calculé le coefficient expérimental en prenant la moyenne de ceux obtenus successivement au cours de chacune de ces expériences ; j'ai trouvé 0,46938.

Avec ce coefficient les résultats que je trouve sont les suivants :

N° de l'expérience	Résidu après calcination	Correspondance en codéine	Pourcentage
	grammes	grammes	
I	0,1064	0,04994	99,88
II	0,1059	0,04971	99,42
III	0,1065	0,04999	99,98
IV	0,1069	0,05018	100,35
V	0,1058	0,04966	99,32

Dosage de la codéine.

2° MÉTHODE VOLUMÉTRIQUE

Dans l'espoir d'obtenir de meilleurs résultats par la méthode volumétrique, j'ai essayé de doser le sirop de codéine, convenablement étendu d'eau et renfermant une quantité d'acide chlorhydrique, telle que sa concentration

soit 0,6N ; j'ajoutais pour cela la quantité convenable d'acide chlorhydrique 6N.

Mais, avant l'addition d'acide silicotungstique, j'ai déjà pu constater qu'une goutte de cette solution réagit sur le vert malachite comme si elle renfermait de l'acide silicotungstique libre.

Ce virage est dû soit à la présence de sucre, soit à celle d'alcool. Pour reconnaître celui de ces deux corps qui troublait la réaction, j'ai dissous une certaine quantité de codéine dans 5 centimètres cubes d'acide chlorhydrique 6N, j'y ai ajouté 25 grammes de sirop simple et 25 grammes d'eau. Les dosages sont donc effectués dans un milieu de concentration 0,6N en acide chlorhydrique et par l'acide silicotungstique en solution N/200.

Les résultats obtenus étaient les suivants :

N° de l'expérience	Quantité de codéine	Quantité d'acide silicotungstique N/200 employée en cc	Correspon- dance en codéine	Pourcentage
	grammes		grammes	
I	0,05	7,85	0,04977	99,54
II	0,04	6,35	0,04026	100,6
III	0,03	4,70	0,02980	99,32
IV	0,02	3,15	0,01997	99,86
V (*)	0,015	2,35	0,01490	99,33
		2,25	0,01427	95,10
VI	0,01	1,45	0,009193	91,93

(*) Je dois avouer, du reste, que l'application de cette méthode est très délicate et qu'il faut l'avoir bien en main pour obtenir des résultats rigoureux. Il faut éviter, en effet, que la moindre parcelle du précipité soit entraînée avec la goutte que l'on prélève, et pour de faibles quantités d'alcaloïde, la sédimentation ne se fait pas bien, ce qui rend la méthode d'application plus difficile. Il faut doser lentement et comparer rigoureusement les teintes obtenues.

J'en déduis que le corps gênant est l'alcool ; c'est lui qui provoque, même en petite quantité, le virage du vert malachite. Il me faut donc éliminer complètement l'alcool. J'opère un nouveau dosage de la manière suivante :

Je pèse, aussi exactement que possible, 25 grammes de sirop de codéine du Codex, je chauffe une demi-heure au bain-marie, j'y ajoute 25 centimètres cubes d'eau et 5 centimètres cubes d'acide chlorhydrique 6N. Les résultats ci-dessous montrent l'exactitude de cette méthode en employant l'acide silicotungstique N/200.

N° de l'expérience	Quantité de codéine	Quantité d'acide silicotungstique N/200 employée en cc	Correspon- dance en codéine	Pourcentage
	grammes		grammes	
I	0,05	7,80	0,04945	98 90
II	0,04	6,25	0,03963	99,06
III	0,03	4,65	0,02948	98,27
IV	0,02	3,10	0,01966	98,27
V (*)	0,015	2,30	0,01458	97,21
(*) Voir remarque précédente (page 76).				

Les résultats du dosage sont très satisfaisants et cette technique présente en outre l'avantage d'être rapide, puisque 30 minutes suffisent pour une expérience.

Méthode de dosage de la codéine après extraction.

Il est encore d'autres méthodes indirectes permettant d'obtenir l'alcaloïde à un état plus ou moins pur par l'extraction.

Parmi celles-ci j'ai étudié : 1° méthode de KOHN-ABREST (1911) : « 20 grammes d'un sirop de densité 1,15 ont été additionnés de 0 gr. 04 de chlorhydrate de morphine, de

70 centimètres cubes d'alcool absolu et de 25 grammes de carbonate de potassium, le tout introduit dans un gros tube à essais bouché par du liège ; après agitation et repos d'une nuit, le résidu laissé par l'alcool est de 0 gr. 1500. Après les purifications indiquées, c'est-à-dire lorsque le résidu obtenu a été repris par un peu d'alcool absolu, on filtre, on évapore de nouveau, le résidu est repris à son tour par 10 à 15 centimètres cubes de chloroforme bouillant. On révapore la solution chloroformique filtrée. Le résidu final est transformé en sel par dissolution dans l'acide chlorhydrique ; on évapore à sec la solution, on abandonne le chlorhydrate obtenu à la cristallisation, et on retrouve un résidu cristallisé de chlorhydrate de morphine de 0 gr. 0400, lequel, ainsi que le montre le dosage volumétrique par l'iodure de potassium, est constitué entièrement par du chlorhydrate de morphine. »

2° Méthode du Comité disciplinaire de la Chambre syndicale des Pharmaciens de la Seine (1909) ; « Peser, aussi exactement que possible, 25 grammes du sirop à examiner ; y ajouter 25 centimètres cubes d'eau ; on obtient ainsi un sirop dilué que l'on additionne de 0 gr. 10 de carbonate de potassium sec. Le mélange est agité avec 40 centimètres cubes environ de chloroforme ; on attend la séparation des liquides versés dans un entonnoir à décantation et on sépare le chloroforme ; cette opération est répétée encore deux autres fois en employant 40 centimètres cubes de chloroforme, chaque fois. Les liqueurs chloroformiques sont versées successivement sur un filtre mouillé de chloroforme, afin de séparer quelques gouttelettes d'eau qui auraient pu être entraînées. Distiller le chloroforme au bain-marie et redissoudre le résidu dans

quelques centimètres cubes d'alcool ; transvaser dans une capsule tarée, évaporer l'alcool au bain-marie, dessécher à 100° ; l'augmentation de poids représente la codéine anhydre ; en multipliant ce poids par 1,060, puis par 4, on obtient la proportion de codéine cristallisée contenue dans 100 grammes de sirop. »

J'ai dissous la codéine obtenue par une de ces méthodes dans la solution convenable où je la précipitai et dosai par la méthode gravimétrique ou volumétrique.

Voici quelques résultats obtenus après extraction de la codéine, suivant le procédé de KOHN-ABREST (1911) :

Après l'extraction et purification, le résidu est dissous :

a) Pour la méthode gravimétrique, dans 5 centimètres cubes d'acide sulfurique, on y ajoute 5 centimètres cubes d'eau et 10 centimètres cubes d'acide silicotungstique N/100 ; on laisse reposer pendant 24 heures.

Lavage par l'eau froide.

b) Pour la méthode volumétrique, dans 5 centimètres cubes d'acide chlorhydrique 6N et la solution est étendue avec 50 centimètres cubes d'eau.

Méthode d'extraction des alcaloïdes dans les sirops.

Par M. KOHN-ABREST

Poids de l'alcaloïde	Poids du sirop	Résidu après calcination	Correspondance à la quantité de codéine	Pourcentage	Consommation d'acide silicotungstique N/200	Correspondance à la quantité de l'alcaloïde	Pourcentage
grammes	grammes	grammes	grammes		cc	grammes	
0,05	25	0,1110	0,04949	98,98	7,80	0,04945	98,90
0,04	25	0,0889	0,03964	99,09	6,30	0,03994	99,86
0,03	25	0,0659	0,02938	97,94	4,65	0,02948	98,27
0,02	25	0,0419	0,01868	93,41	3,10	0,01966	98,27
0,015	25	0,0311	0,01387	92,44	2,30	0,01458	97,21

Les erreurs que j'ai constatées à partir de 0 gr. 02 de codéine résultent de la dilution qui est trop étendue. Le dosage de 0 gr. 01 de codéine demande l'emploi d'une technique très rigoureuse, car il est très difficile d'extraire complètement et sans pertes cette faible quantité.

En suivant la méthode de la Chambre syndicale (1909), j'ai essayé avec succès de dissoudre le résidu obtenu dans une très petite quantité d'eau acidulée; j'ai effectué ensuite la précipitation et voici quelques résultats :

*Méthode de la Chambre syndicale des Pharmaciens
de la Seine.*

Résultats obtenus par la méthode de la Chambre syndicale					Les résultats obtenus après redissolution du résidu		
Quantité d'alkaloïde	Quantité de sirop	Résidu séché	Correspon- dance à la quantité de codéine	Pourcentage	Résidu après calcination	Correspon- dance à la quantité de codéine	Pourcentage
grammes	grammes	grammes	grammes		grammes	grammes	
0,05	25	0,0469	0,04971	99,43	0,1112	0,04958	99,16
0,04	25	0,0379	0,04017	100,4	0,0887	0,03955	98,97
0,03	25	0,0282	0,02989	99,64	0,0664	0,02960	98,68
0,02	25	0,0186	0,01972	98,58	0,0442	0,01971	98,53
0,015	25	0,0140	0,01484	98,94	0,0331	0,01476	98,39

Mes essais me conduisent à recommander le mode opératoire suivant :

Si l'on veut déterminer avec précision la quantité de codéine contenue dans le sirop, on la dosera volumétriquement. On recommencera ensuite le dosage en entraînant l'alkaloïde, en le dissolvant dans la quantité convenable d'eau acidulée, puis on procédera au dosage gravimétrique.

Jusqu'à concurrence de 0 gr. 03 de codéine on dissout l'alcaloïde dans 5 centimètres cubes d'acide sulfurique normale, on ajoute 5 centimètres cubes d'eau et 5 centimètres cubes d'acide silicotungstique centinormal.

Pour des quantités plus petites que 0 gr. 03 on fait la solution dans 1 centimètre cube d'acide sulfurique normal, on ajoute 2 centimètres cubes d'eau et 3 centimètres cubes d'acide silicotungstique centinormal. On laisse reposer le précipité 24 heures, on le recueille sur un filtre, on le sèche, on le calcine et on le pèse.

Dosage de la morphine dans le sirop de chlorhydrate de morphine.

Cet alcaloïde est utilisé en thérapeutique à des doses tellement faibles que l'on ne peut pas le doser facilement. J'ai voulu voir si l'acide silicotungstique ne permet pas ces déterminations quantitatives. On a vu que le silicotungstate de morphine est assez soluble. Cette solubilité relativement grande est un obstacle pour le dosage de petites quantités.

Jusqu'à présent on n'employait pour le doser directement que la détermination colorimétrique basée sur les réactions colorées de la morphine. L'application de l'emploi de l'acide iodique pour le dosage du sirop de chlorhydrate de morphine a été faite par FRANÇOIS et LUCE (1916). Ces auteurs caractérisent la morphine dans le sirop par l'acide iodique en présence d'ammoniaque. Ils la dosent en comparant les teintes que produit l'addition d'acide iodique au sirop essayé d'une part, d'autre part à un sirop type préparé suivant les indications du Codex.

Mais on a surtout recherché des procédés permettant d'extraire la morphine du sirop ou du liquide sucré. GÉRARD (1902) a indiqué un mode opératoire qu'a amélioré M. GILLOT. Voici la technique qu'il préconise et qui n'a pas encore été publiée : « Dans une ampoule à décantation on introduit 50 grammes de sirop, on ajoute 50 centimètres cubes d'eau et 1 centimètre cube d'ammoniaque pure, on agite vigoureusement ce mélange pendant au moins dix minutes avec 40 centimètres cubes d'éther acétique neutre ; on laisse déposer jusqu'à séparation complète de la couche étherée. On sépare la couche aqueuse, on l'agite de nouveau avec 40 centimètres cubes d'éther acétique, et on lave trois fois dans une ampoule à décantation avec 10 centimètres cubes d'eau chaque fois, de façon à éliminer le sucre qu'aurait pu entraîner l'éther acétique. On recueille alors l'éther acétique et on l'évapore au bain-marie. »

J'ai parlé de KOHN-ABREST (1911) en étudiant le dosage de la codéine dans le sirop. DAMAS (1920) a cherché à appliquer au sirop de morphine la méthode officielle inscrite au Codex pour le dosage de la morphine dans l'opium de Smyrne. Il n'est pas arrivé à un résultat satisfaisant.

En suivant la méthode de GÉRARD (1920), améliorée par M. GILLOT, et la méthode de KOHN-ABREST (1911), j'ai ainsi isolé un résidu alcaloïdique que j'ai dissous dans 15 centimètres cubes d'alcool à 95° (1). J'y ai ajouté 4 centimètres cubes d'acide silicotungstique N/100. Je le

(1) Pratiquement, j'ai ajouté, pour faciliter la dissolution, 2 gouttes d'acide chlorhydrique.

chauffai pendant une demi-heure au bain-marie, je le laissai reposer vingt-quatre heures et le filtrai. Je lavai ensuite avec 50 centimètres cubes d'alcool à 95°. Le résidu, après calcination, était multiplié par le coefficient expérimental 0,5633 (voir page 63).

N° de l'expérience	Quantité d'alcaloïde contenu dans le sirop	Résidu après calcination	Correspondance à la quantité d'alcaloïde	Pourcentage
I	0,05	0,0879	0,04951	99,03
		0,0877	0,04940	98,80
		0,0873	0,04918	98,35
II	0,04	0,0702	0,03954	98,86
		0,0701	0,03949	98,72
		0,0699	0,03937	98,44
III	0,03	0,0526	0,02963	98,77
		0,0523	0,02946	98,20
		0,0525	0,02957	98,58
IV	0,02	0,0349	0,01966	98,30
		0,0346	0,01949	97,45
		0,0347	0,01955	97,73
V	0,015	0,0260	0,01465	97,64
		0,0257	0,01448	96,51
		0,0256	0,01442	96,14

Ces quelques essais permettent, à mon avis, d'établir que si l'on veut utiliser l'acide silicotungstique pour le dosage de la morphine dans le sirop du Codex, la seule technique conduisant à des résultats acceptables est celle qui comporte l'emploi d'un coefficient expérimental.

CONCLUSIONS

Si quelques auteurs ont pu préconiser l'emploi de l'acide silicotungstique pour le dosage de quelques alcaloïdes fournissant des combinaisons pratiquement insolubles, j'ai dû constater que cette technique, lorsqu'on l'applique au dosage de la codéine et de la morphine, ne fournit pas les résultats que l'on aurait pu en attendre.

J'ai déterminé le mode opératoire qui rend possible l'obtention d'un silicotungstate de codéine dont le poids correspond quantitativement à la formule générale qui admet l'union d'une molécule d'alcaloïde à quatre molécules d'acide silicotungstique.

La méthode gravimétrique, puis le dosage volumétrique, selon la technique de NORTH-BEAL, furent successivement employés pour mes recherches.

Le silicotungstate de morphine a été préparé en tenant compte des résultats fournis par l'étude préliminaire du silicotungstate de codéine.

Par suite de la solubilité du sel de morphine, qui est assez grande en milieu aqueux et même en milieu alcoolique lorsqu'on opère en présence d'acides, il est nécessaire d'utiliser un coefficient expérimental. On doit pour cela se placer dans les conditions déterminées au cours de mon travail.

L'application directe de la méthode volumétrique n'est possible que lorsqu'on effectue le dosage de quantités de morphine assez grandes (au moins 0 gr. 05).

J'ai pu cependant constater que la meilleure méthode de dosage de la codéine est la méthode volumétrique.

Rapide, permettant d'opérer directement sur le sirop, elle fournit des résultats acceptables, même lorsqu'on se trouve en présence de faible quantité de codéine.

Elle me paraît donc plus intéressante dans la pratique courante, et c'est à elle que le pharmacien ou l'expert auront recours le plus avantageusement pour le dosage d'un sirop de codéine.

Par contre, la méthode gravimétrique, plus longue, qui comporte l'emploi d'un coefficient expérimental, ne permettra que d'apprécier si le sirop examiné est conforme ou non au Codex.

Pour le dosage du sirop de morphine préparé selon le Codex, l'emploi direct des méthodes volumétrique et gravimétrique, dans les conditions déjà précisées, ne m'a pas conduit aux résultats qu'on en pouvait espérer.

Ceci est certainement dû, pour une grande part, au fait que l'on opère sur de très faibles quantités d'alcaloïde.

Néanmoins, j'estime que l'essai du sirop de morphine est possible dans des conditions satisfaisantes en utilisant, après extraction, un coefficient expérimental spécialement déterminé pour le cas où l'on opère en milieu alcoolique.

VU ET BON A IMPRIMER :

Nancy, le 15 octobre 1927.

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,

BRUNTZ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 16 octobre 1927.

Le Recteur de l'Académie de Nancy,

CH. ADAM,

Membre de l'Institut.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE ⁽¹⁾

- 1922 ASTRUC, CANALS, BORDIER. — Sur le dosage des alcaloïdes dans l'extrait d'aconit. (*Journ. de Pharmacie et de Chimie* [série VII], t. XXV, p. 161.)
- 1922 *AZADIAN (A.). — Anwendung von Silicowolframsäure zur Bestimmung von Kaffein. (*Bull. Soc. Chim. Belgique*, t. XXXI, p. 15. *Ref. Chem. Centralblatt* 1922, t. II, p. 1034.)
- 1925 M^{lle} BARELL (G.). — De la préparation par percolation de quelques extraits et teintures de la pharmacopée française. (Thèse Doct. Pharmacie, Paris.)
- 1924 BEAL (G.-D.). — Voir NORTH.
- 1899 BERTRAND (G.). — L'acide silicotungstique comme réactif des alcaloïdes. (*C. R. Acad. Sciences*, t. CXXVIII, p. 742.)
- 1909 BERTRAND (G.) et JAVILLIER (M.). — Sur le silicotungstate de nicotine et sur le dosage de cet alcaloïde. (*Bull. des Sc. Pharm.*, t. XVI, p. 7.)
- 1903 BLANCHER (A.). — Séparation quantitative de la brucine et de la strychnine. (Thèse Doct. Pharmacie, Paris.)
- 1922 BORDIER. — Dosages des principes actifs dans les drogues servant à obtenir quelques extraits alcooliques (avec l'alcool à 70°). Etude spéciale de l'aconit. (Thèse Doct. Pharmacie, Montpellier.)
- 1922 BORDIER. — Voir ASTRUC, CANALS, BORDIER.
- 1922 CANALS. — Voir ASTRUC, CANALS, BORDIER.
- 1911 *CHAPIN (R.-M.). — Die Bestimmung des Nicotins in Nicotinlösungen und Tabakextrakten. (*Bull.* t. CXXXIII, p. 19, *U. S. Department of Acriculture, Bureau of Animal Industry. Ref. Chem. Centralblatt*, 1911, t. II, p. 799.)

(1) Le signe (*) marque les travaux dont je n'ai eu connaissance que par des analyses et dont il ne m'a pas été possible de me procurer l'original.

- 1909 *Le Comité disciplinaire de la Chambre syndicale de Pharmaciens de la Seine.* — Le dosage de la codéine dans le sirop de codéine. (*Journ. de Pharmacie et de Chimie*, [série VI], t. xxx, p. 492.)
- 1908 COPAUX (H.). — La préparation des acides silicotungstiques. (*Bull. Soc. Chim.*, [série IV], t. III, p. 102.)
- 1920 DAMAS (L.). — Du dosage de la morphine en présence de saccharose. (*Bull. des Sc. Pharm.*, t. xxvii, p. 353.)
- 1914 DAVID (L.). — Voir FERENCZ.
- 1887 DRESCHEL (E.). — Einfache Methode zur Darstellung einiger complexer anorganischer Säuren. (*Ber. d. d. chem. Ges.*, t. xx, p. 1452.)
- 1916 DUTOIT (P.) et MEYER-LÉVY. — Dosage des alcaloïdes par volumétrie physico-chimique. (*Journ. de Chimie physique*, t. xiv, p. 352.)
- 1902 ECALLE (H.). — Des préparations officinales d'aconit. (Thèse Doct. Pharmacie, Paris.)
- 1914 FERENCZ (A.) und DAVID (L.). — Neue Silicowolframsäure Methode zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide. (*Pharm. Post*, t. XLVII, p. 560.)
- 1925 *FIDEL UND SAS (E.-R.). — Die quantitative Bestimmung des in der Opiumtinktur enthaltenen Morphins durch physikal-chemische Volumetrie. (*Annal. Soc. Espanola, Tis. Quim.*, t. XXIII, p. 277. *Ref. Chem. Centralblatt*, 1925, t. II, p. 1550.)
- 1916 FRANÇOIS (M.) et LUCE (E.). — Essai du chlorhydrate de morphine, des solutions de morphine de titre déterminé et du sirop de morphine. (*Journ. de Pharmacie et de Chimie*, [série VII], t. XIII, p. 145.)
- 1902 GÉRARD (E.). — Essai du sirop de morphine. (*Précis de manipulation de pharmacie*, 1902, p. 77.)
- 1876 GODEFROY (R.). — Silicoduodeciwolframsäure als Reagenz auf Alkaloide. (*Ber. d. d. chem. Ges.*, t. IX, p. 1792.)
- 1911 GUÉRITHAULT (B.). — Voir JAVILLIER.
- 1901 GUILLEMARD (H.). — Contribution à l'étude de l'acide silicotungstique comme réactif des alcaloïdes de l'urine. (Thèse Doct. Médecine, Paris.)
- 1925 HAZARD (R.). — Contribution à l'étude chimique et physiologique de la base tropine. (Thèse Doct. Médecine, Paris.)
- 1920 HEIDUSCHKA (A.) und WOLF (L.). — Beiträge zur Kenntnis des Verhaltens von Silico- und Phosphorwolframsäure gegen Alkaloide. (*Schweizer Apotheker Zeitung. Journal suisse de Pharmacie*, t. LVIII, p. 213.)

- 1917 JAENICKE (J.). — Voir ROSENHEIM.
- 1909 JAVILLIER (M.). — Voir BERTRAND.
- 1910^a JAVILLIER (M.). — Sur les silicotungstates de conicine, de spartéine et d'atropine. (*Bull. des Sc. Pharm.*, t. xvii, p. 315.)
- 1910^b JAVILLIER (M.). — Dosage de l'atropine. Titrage des alcaloïdes dans les extraits de belladone. (*Bull. des Sc. Pharm.*, t. xvii, p. 629.)
- 1911 JAVILLIER (M.) et GUÉRITHAULT (B.). — Examen du dépôt cristallin d'un extrait fluide quinquina. Le dosage des alcaloïdes du quinquina et le silicotungstate de quinine. (*Bull. des Sc. Pharm.*, t. xviii, p. 93.)
- 1912 JAVILLIER (M.). — Sur les combinaisons de l'acide silicotungstique avec l'antipyrine et pyramidon. (*Bull. des Sc. Pharm.*, t. xix, p. 70.)
- 1913 *JENSEN (R.). — Die Alkaloidsiliciumwolframate und ihre Verwendung. (*The Pharmaceutical Journal and Pharmacist*, [série iv], t. xxxvi, p. 658. *Ref. Chem. Centralblatt*, 1913, t. ii, p. 443.)
- 1911 KOHN-ALREST (E.). — Procédé d'extraction et de dosage des alcaloïdes dans les sirops et divers liquides sucrés. (*Bull. Soc. Chim.*, t. xi, p. 73.)
- 1921 LIOTTA (D.-D.). — Su una modificazione del processo di estrazione degli alcaloidi. (*Arch. di Farmac. speriment. e Science affini*, A. xx, V. xxxii, Fasc. i, p. 27.)
- 1916 LUCE (E.). — Voir FRANÇOIS.
- 1924 MACH (F.) und SINDLINGER (F.). — Versuche zur Bestimmung des Pyridins mit Kieselwolframsäure insbesondere bei Gegenwart von Nicotin. (*Zeitschrift. f. ang. Chem.*, t. xxxvii, p. 89.)
- 1909 MAILLARD. — Contribution numérique à l'étude de l'excrétion urinaire de l'azote et du phosphore. (*Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, t. x, p. 985.)
- 1863 MARIIGNAC (C.). — Recherches chimiques et cristallographiques sur les tungstates, les fluotungstates et les silicotungstates. (*Ann. chim. phys.* [série iii], t. lxix, p. 5; [série iv], t. iii, p. 5.)
- 1925 MÉTIN (M.). — Les variations de la teneur alcaloïdique de l'Aconitum Napellus L. (Thèse Doct. Pharmacie, Paris.)
- 1916 MEYER-LÉVY. — Voir DUTOIT.

- 1924 NORTH (O.-E.) with BEAL (G.-D.). — The preparation, properties, and uses of silicoduodecitungstic acid.
I. The preparation of the and its salts.
II. The use of the acid as a volumetric reagent for alkaloids. (*Journal of The Amer. Pharmac. Association*, t. XIII, p. 889; p. 1001.)
- 1927 QUILLAUME (A.). — Sur les silicotungstates de pilocarpine, de pseudopelletiérine et le dosage de ces alcaloïdes. (*Bull. des Sc. Pharm.*, t. XXXIV, p. 151.)
- 1914 RASMUSSEN (H.-B.). — Über die Bestimmung des Nikotins in Tabak und Tabakextrakten. Eine kritische Untersuchung. (*Zeitschrift. f. anal. Chem.*, t. LV, p. 81.)
- 1917 RASMUSSEN (H.-B.). — Über exakte quantitative Bestimmung von Atropin. (*Ber. d. d. pharm. Ges.*, t. XXVII, p. 193.)
- 1910 RIBAUT (H.). — Sur le dosage de l'aconitine par l'acide silicotungstique. (*Bull. des Sc. Pharm.*, t. XVII, p. 634.)
- 1917 ROSENHEIM (A.) und JAENICKE (J.). — Zur Kenntnis der Yso- und Heteropolysäuren. Kritische Untersuchungen über die Konstitution der Heteropolysäuren. (*Zeitschrift. f. anorg. und allg. Chem.*, t. c, p. 304; t. CI, p. 235.)
- 1925 SAS. — Voir FIDEL.
- 1924 SINDLINGER (F.). — Voir MACH.
- 1913 SPALLINO (R.). — Il dosaggio della nicotina sotto forma di silicotungstato. (*La Gazzeta Chimica Italiana*, A. XLIII, V. XLIII, Parte seconda, p. 482.)
- 1919 TAIGNER (E.). — Über die Anwendung von Kiesselwolframsäure zur quantitativen Alkaloidbestimmung. (*Zeitschrift. f. anal. Chem.*, t. LVIII, p. 346.)
- 1902 YVON (P.). — Etude sur le vin de quinquina. (*Journ. de Pharm. et de Chim.*, [série VI], t. XVI, p. 151.)
- 1920 WATIEZ (N.). — L'acide silicotungstique appliqué au dosage de l'hydrastine dans l'hydrastis canadensis et les préparations galéniques qui en dérivent. (*Journ. de Pharm. de Belgique*, t. II, p. 817.)
- 1920 WOLF (L.). — Voir HEIDUSCHKA.
- 1896 WYROUBOFF. — Recherches sur les silicotungstates. (*Bull. Soc. fr. miner.*, t. XIX, p. 219.)
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	v

PREMIÈRE PARTIE

Étude bibliographique des silicotungstates d'alcaloïdes et de l'acide silicotungstique en tant que réactif des alcaloïdes.

CHAPITRE PREMIER. — <i>Recherches antérieures sur l'acide silico-</i> <i>tungstique et sur son emploi comme réactif des alcaloïdes</i> . . .	1
CHAPITRE II. — <i>Méthode de dosage des alcaloïdes par l'acide</i> <i>silicotungstique</i>	13
a) Méthode gravimétrique	13
b) Méthode de dosage en retour	14
c) Méthode de Ferencz et David	15
d) Méthode volumétrique de North et Beal	16
Détermination du titre de la solution d'acide silico- tungstique	18

DEUXIÈME PARTIE

Études personnelles sur les silicotungstates de codéine et de morphine.

Généralités et plan du travail	21
Notes sur la technique opératoire. ,	27
Recherches antérieures sur les silicotungstates de codéine et de morphine	28

	Pages
CHAPITRE PREMIER. — <i>Recherches personnelles sur le silicotungstate de codéine.</i>	32
Conditions favorables à la précipitation de la codéine par l'acide silicotungstique. — Méthode gravimétrique. — Précipitation à froid du silicotungstate de codéine :	
1 ^o En présence de chlorure de sodium cristallisé . . .	32
2 ^o En présence d'acide chlorhydrique	37
3 ^o En présence d'acide sulfurique	42
4 ^o En présence d'acide nitrique	45
Essais en opérant par précipitation à chaud du silicotungstate de codéine	48
CONCLUSIONS.	50
CHAPITRE II. — <i>Recherches personnelles sur le silicotungstate de morphine.</i>	51
Conditions favorables de la précipitation de la morphine par l'acide silicotungstique. — Méthode gravimétrique. — Précipitation à froid du silicotungstate de morphine :	
1 ^o En présence de chlorure de sodium cristallisé . . .	51
2 ^o En présence d'acide chlorhydrique	54
3 ^o En présence d'acide sulfurique	56
4 ^o En présence d'acide nitrique	58
Essais en opérant par précipitation à chaud du silicotungstate de morphine.	59
Précipitation du silicotungstate de morphine en milieu alcoolique	60
CONCLUSIONS.	64
CHAPITRE III. — <i>Etude de la méthode volumétrique de North-Beal appliquée au dosage de la codéine et de la morphine.</i> . .	65
Sensibilité de la méthode :	
1 ^o Dosage de la codéine	65
2 ^o Dosage du chlorhydrate de morphine	68

	Pages
CHAPITRE IV. — <i>Application des résultats précédents à l'essai des sirops de codéine et de chlorhydrate de morphine du Codex.</i>	70
Dosage de la codéine dans le sirop :	
1 ^o Méthode gravimétrique	70
2 ^o Par la méthode volumétrique	75
Méthode de dosage de la codéine après extraction	77
Dosage de la morphine dans le sirop de chlorhydrate de morphine	81
CONCLUSIONS.	84
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	87

IMP. LORRAINE, RIGOT & C^{IE}. - NANCY
